C XLV n. 7

110133

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr LÉON BERNARD

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1910



à Mr le Professeur Gilbert
hommage respectueusement dévoué,
Léon Bernard
juillet 191

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



DU

Dr LÉON BERNARD

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1910

TITRES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Aide Préparateur au Laboratoire des travaux pratiques d'histologie (de 1891 à 1900).

Docteur en Médecine (1900).

Chef de Laboratoire adjoint à la Clinique médicale Laënnec (1901).

Chef de Clinique adjoint (1902) et titulaire (1903) à la Clinique médicale Laënnec.

Admissible au Concours d'Agrégation (1907).

HOPITAUX DE PARIS

Externe des Hôpitaux (1893).
Interne des Hôpitaux (1895).
Médecin des Hôpitaux (1904).

RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES

Lauréat de l'Assistance publique :

Médaille d'argent du Concours des prix de l'Internat (1899).

Lauréat de l'Institut :

Prix Godard de l'Académie des Sciences (1900).

Lauréat de la Faculté de Médecine :

Médaille de bronze (1900).
Prix Saintour (1902).
Prix Lacaze (Tuberculose, 1908).

Lauréat de l'Académie de Médecine :

Prix de l'Académie (1903).
Prix de l'Académie (1907).

SOCIÉTÉS SAVANTES ET MISSION

Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.
Membre de la Société d'Études scientifiques sur la Tuberculose.
Membre correspondant de l'Association internationale contre la Tuberculose.
Membre de l'Association française d'Urologie.
Membre de l'Association internationale d'Urologie.

Délégué du Ministère de l'Instruction publique au Congrès international de la Tuberculose de Washington (1908).

ENSEIGNEMENT

Leçons au Laboratoire d'histologie de la Faculté.
Conférences de Séméiologie à la Clinique médicale Laennec.
Cours de vacances à la Clinique médicale Laënnec (1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909).
Leçons d'Anatomie et Physiologie médicales à la Clinique médicale Laënnec (1910).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Calcul enclavé à l'extrémité du canal cholédoque. *Soc. anat.*, 3 juillet 1896.
2. Péricardite rhumatismale aiguë. *Soc. anat.*, 20 novembre 1896.
3. Des adénophlegmons tuberculeux de l'aisselle consécutifs à la tuberculose pleuro-pulmonaire (en collaboration avec M. le Dr J. Renault). *Rev. mens. des Mal. de l'enf.*, juin 1897.
4. La rougeole à l'hôpital des Enfants-Malades en 1896. *Soc. méd. Hôp.*, 23 juillet 1897.
5. Sur une tumeur épithéliale d'origine parasitaire (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Soc. de Biol.*, 3 juillet 1897.
6. Sur un cas de tumeur épithéliale due à la Bilharzia hæmatobia (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Arch. de Méd. expér.*, novembre 1897.
7. Sur l'hydronéphrose calculeuse de la première enfance. *Assoc. franç. d'urol.*, 1897; *Arch. de Méd. des enfants*, juin 1898.
8. Etude sur le lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses (en collaboration avec M. le Dr Brocq). *Soc. de Dermat.*, 11 novembre 1897; *Ann. de Dermat.*, mai 1898.
9. Étude nouvelle des lésions intertrigineuses de la femme (en collaboration avec M. le Dr Brocq). *Ann. de Dermat.*, janvier 1899.
10. Sur un syndrome clinique non addisonien à évolution aiguë lié à l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le Dr Sergent). *Soc. de Biol.*, 24 décembre 1898; *Arch. gén. de Méd.*, juillet 1899.
11. Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine. *Soc. méd. Hôp.*, 5 mai 1899.
12. La perméabilité rénale étudiée par le procédé du bleu de méthylène dans les affections chirurgicales des reins (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Ann. des mal. des org. gén. urin.*, avril et mai 1899.
13. Bactériologie de l'intestin (en collaboration avec M. le Dr Marfan). *Soc. de Biol.*, 6 mai 1899; *Presse méd.*, 10 mai 1899.
14. De la transformation mucoïde des cellules glandulaires de l'intestin dans les gastro-entérites des nourrissons (en collaboration avec M. le Dr Marfan). *Presse méd.*, 12 juillet 1899.
15. Sur la présence des microbes dans la muqueuse intestinale des nourrissons atteints de gastro-entérite (en collaboration avec M. le Dr Marfan) *Presse méd.*, 15 novembre 1899.

16. Sur la cryoscopie appliquée à l'exploration de la fonction rénale (en collaboration avec MM. Albarran et Bousquet). *Congr. d'urol.*, octobre 1899.

17. Appendicite et occlusion intestinale (en collaboration avec M. le Dr Aviragnet). *Soc. méd. Hôp.*, décembre 1899.

18. Les fonctions rénales dans les néphrites chroniques. *Soc. méd. Hôp.* 26 janvier 1900.

19. Étude critique de la méthode de détermination de la toxicité de l'urine et du sérum sanguin. *Revue de Méd.*, février 1900.

20. Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques. Thèse, Paris, 1900 (Prix Godard, de l'Institut).

21. A propos des causes d'erreur introduites dans les expériences de détermination de la toxicité urinaire par le défaut d'isotonie de l'urine et du sang. *Revue de Méd.*, juin 1900.

22. Obs. *in* thèse de Roustain. *De l'utilité du séro-diagnostic dans la fièvre des accouchées.* Paris, 1900.

23. De la perméabilité rénale. Valeur comparée de la cryoscopie et des autres modes d'exploration. Son rôle dans les affections du rein. *Congr. int. de Méd.*, Paris, 1900; *Presse méd.*, 5 septembre 1900.

24. La maladie d'Addison et le syndrome de l'insuffisance capsulaire (en collaboration avec M. le Dr Sergent). *Congr. intern. de Méd.*, Paris, 1900.

25. Sérum surrénotoxique (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 8 février 1901.

26. La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux (en collaboration avec M. le professeur Landouzy). *Presse méd.*, 16 mars 1901.

27. Obs. *in* thèse de Mulon. *Les applications médicales de la cryoscopie.* Paris, 1901.

28. Sur la sclérose embryonnaire intertrabéculaire du foie au cours de certaines affections du rein (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1902.

29. Traduction du *Traité de diagnostic médical* de Eichhorst (en collaboration avec M. le Dr Marfan). Paris, in-8°, Steinheil, 1902.

30. La cryoscopie et ses applications cliniques. *Revue de Méd.*, février 1902.

31. Régénération de la capsule du rein après décapsulation de l'organe (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Soc. de Biol.*, 21 juin 1902.

32. Note sur l'aspect macroscopique de la capsule surrénale du cobaye à l'état normal et pathologique (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.

33. Note sur quelques points de l'histologie normale de la capsule surrénale du cobaye (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.

34. Sur deux types anatomo-pathologiques des capsules surrénales du cobaye, déterminés par des intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.

35. Sur les réactions histologiques des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 8 novembre 1902.

36. Note sur la graisse des capsules surrénales de l'homme (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. anat.*, 28 novembre 1902.

37. Hémorragie hépatique et hémorragie cérébrale. *Soc. anat.*, 28 novembre 1902; et observation *in* thèse de Gaumé, 1903.

38. Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 5 décembre 1902.

39. La fonction urinaire chez les tuberculeux. Observations *in* thèse de Mlle Iacovesco. Paris, 1902.

40. Hématoscopie et uroscopie dans un cas d'hématochylurie tropicale (en collaboration avec M. le Dr Marcel Labbé). *Soc. de Biol.*, 20 décembre 1902.

41. Étude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Journal de Phys. et Path. gén.*, novembre 1902.

42. Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales (en collaboration avec MM. Bigart et Henri Labbé). *Soc. de Biol.*, 24 janvier 1903, et *Presse méd.*, 28 janvier 1903.

43. Étude sur les cytotoxines rénales (en collaboration avec M. le Dr Albarran). *Arch. de Méd. expér.*, janvier 1903.

44. L'insuffisance surrénale (en collaboration avec M. le Dr E. Sergent). Un volume de la collection Léauté. Paris, Masson, 1903 (Prix Saintour, de la Faculté de médecine de Paris).

45. Valeur clinique de l'examen cytoscopique des urines. *Presse méd.*, 18 mars 1903.

46. Essai sur les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale et l'insuffisance rénale. *Arch. gén. de Méd.*, 23 avril 1903.

47. Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. neurol.*, juillet 1903.

48. Infarctus total du rein chez un asystolique par embolie de l'artère rénale (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. anat.*, 16 octobre 1903.

49. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait chloroformique du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. de Biol.*, 31 octobre 1903.

50. Sur les lésions du rein provoquées par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. Salomon). *Soc. de Biol.*, 7 novembre 1903.

51. La perméabilité rénale dans les néphrites brightiques. *Revue de Méd.*, novembre-décembre 1903.

52. Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale. 1 vol. de la collection Léauté, décembre 1903 (Prix de l'Académie de médecine).

53. Suractivité fonctionnelle des glandes surrénales dans l'intoxication saturnine expérimentale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 16 janvier 1904.

54. Surrénalite subaiguë avec syndrome d'insuffisance surrénale terminé par la mort (en collaboration avec M. le Dr Heitz). *Soc. méd. Hôp.*, 15 avril 1904.

55. Contribution à l'histoire des surrénalites. Un cas de surrénalite subaiguë (en collaboration avec M. le Dr Heitz). *Tribune méd.*, avril 1904.

56. Péricardite tuberculeuse (en collaboration avec M. Claret). *Soc. anat.*, 13 mai 1904.

57. Sur un cas de cirrhose hypertrophique diffuse due à la tuberculose (en collaboration avec M. le Dr Sabaréanu). *Tribune méd.*, 9 septembre 1904.

58. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons locaux du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, septembre 1904.

59. Les cardio-rénaux. *Presse méd.*, 8 octobre 1904.

60. Ictère splénomégalique syphilitique tardif. *Soc. méd. Hôp.*, 4 novembre 1904.

61. Tuberculose expérimentale de l'endocarde (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 5 novembre 1904.

62. Lésions du rein provoquées par le bacille de Koch injecté dans les voies artérielles (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.

63. Tuberculose du rein par injection intra-veineuse de bacilles de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.

64. Tuberculose expérimentale du cœur et de l'aorte. Contribution à l'étude de l'endocardite tuberculeuse (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Revue de Méd.*, 10 janvier 1905.

65. Lésions du rein provoquées par les injections sous-cutanées ou intrapéritonéales de bacilles de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 14 janvier 1905.

66. Lésions du rein provoquées par le bacille de Koch injecté dans les voies urinaires (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 21 janvier 1905.

67. Les affections tuberculeuses des reins. *Bulletin méd.*, 1905, nos 8, 10, 12.

68. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par le bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et de Path. gén.*, mars 1905.

69. Syphilis osseuse multiple nécrosante avec amyotrophie et cachexie (en collaboration avec MM. Lortat-Jacob et Salomon). *Soc. méd. Hôp.*, 16 juin 1905.

70. Article « Tuberculose » in *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de MM. Brouardel et Gilbert, 2e édition, Paris 1905 (en collaboration avec M. le Dr Mosny).

71. Tuberculose et arthritisme. *Congr. de la Tuberculose*, Paris 1905; *Tribune méd.*, 7 octobre 1905.

72. Sur l'histogenèse des tubercules rénaux d'origine toxi-tuberculeuse (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Congr. de la Tuberculose*, Paris, 1905; *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, novembre 1905.

73. Sur les lésions non folliculaires expérimentales dues au bacille de Koch (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Congr. de la Tuberculose*, Paris, 1905; *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, novembre 1905.

74. La structure de la glande surrénale normale de l'homme (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Presse méd.*, 28 octobre 1905.

75. Considérations cliniques et thérapeutiques sur la cholélithiase. *Soc. méd. Hôp.*, 10 novembre 1905.

76. Les processus sécrétoires dans la substance corticale de la glande surrénale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 25 novembre 1905.

77. Les syndromes surrénaux. *Presse méd.*, 6 décembre 1905.

78. Étude anatomo-pathologique des glandes surrénales des tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Journal de Phys. et Path. gén.*, janvier 1906.

79. Sur les indications opératoires dans la cholélithiase. *Soc. méd. Hôp.*, 6 avril 1906.

80. Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons diffusibles du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, juillet 1906.

81. Rétentions rénales tuberculeuses expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. anat.*, 2 novembre 1906.

82. Lésions des glandes surrénales dans l'intoxication biliaire expérimentale (en collaboration avec M. le Dr Bigart). *Soc. de Biol.*, 10 novembre 1906.

83. Sur les effets des inoculations intravasculaires de bacilles de Koch associés à la ligature d'un uretère (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Soc. de Biol.*, 10 novembre 1906.

84. Sur la néphrite épithéliale des tuberculeux. *Soc. méd. Hôp.*, 23 novembre 1906.

85. Étude anatomique des rétentions rénales tuberculeuses expérimentales (en collaboration avec M. le Dr Salomon). *Journal de Phys. et Path. gén.*, janvier 1907.

86. Néphrites expérimentales par action locale sur le rein (en collaboration avec M. le Dr Lœderich). *Soc. de Biol.*, 4 mai 1907; *Arch. de Méd. expérim.*, mai 1907.

87. Un cas de syphilis diffuse du névraxe. *Soc. méd. Hôp.*, 21 juin 1907.

88. Adipose douloureuse d'origine tuberculeuse. *Soc. méd. Hôp.*, 28 juin 1907.

89. Étude critique sur la ligne blanche dite « surrénale », *Soc. méd. Hôp.*, 19 juillet 1907; *Tribune méd.*, 20 juillet 1907.

90. Du rôle des glandes surrénales dans les états pathologiques. Rapport au 36e Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. Reims; 1907. *Revue de Méd.*, 10 octobre 1907.

91. Le cœur des goitreux (en collaboration avec M. Cawadias). *Presse méd.*, 13 novembre 1907.

92. A propos de la ligne blanche. *Soc. méd. Hôp.*, 6 décembre 1907.

93. Signes de tuberculose pulmonaire sans tubercules à l'autopsie. *Soc. méd. Hôp.*, 20 décembre 1907.

94. Bacillurie tuberculeuse chez les phtisiques pulmonaires (en collaboration avec le Dr Salomon). *Soc. d'Ét. scient. sur la Tub.*, février 1908.

95. Le foie dans les affections du rein. Étude expérimentale des lésions (en collaboration avec le Dr Lœderich). *Presse méd.*, 7 mars 1908.

96. Sur un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie, et ictère (en collaboration avec M. Jean Troisier). *Soc. méd. Hôp.*, 22 mai 1908; *Tribune méd.*, 23 mai 1908.

97. Du rôle de l'atténuation des bacilles de Koch dans le déterminisme des lésions non folliculaires de la Tuberculose (en collaboration avec le Dr Gougerot). *Soc. de Biol.*, 13 juin 1908.

98. Pathogénie des lésions non folliculaires de la tuberculose (en collaboration avec le Dr Gougerot). *Soc. d'Ét. scient. sur la Tub.*, juin 1908.

99. Sur l'état clair des cellules hépatiques (en collaboration avec le Dr Lœderich). *Presse méd.*, 15 juillet 1908.

100. Étude anatomo-pathologique des lésions non folliculaires de la Tuberculose. *Congr. internat. de la Tubercul.*, Washington, 1908.

101. Le Congrès de Washington. *Presse méd.*, 21 octobre, 7, 14, 28 novembre 1908; *Revue scient.*, 9 janvier 1909.

102. Néphrites aiguës d'origine amygdalienne. *Soc. méd. Hôp.*, 30 octobre 1908.

103. Pathologie générale de l'enfance, d'après M. le Dr Marfan. *Rev. de méd.*, 10 juin 1909.

104. La bacillurie tuberculeuse chez les phtisiques pulmonaires (en collaboration avec M. le Dr Salomon). 38e Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences, Lille, 1909. — *Soc. d'Ét. scient. sur la Tuberculose*, décembre 1909.

105. Un cas d'ostéomalacie guéri par l'adrénaline. 38e Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences, Lille, 1909.

106. Pathogénie et Anat. pathol. de la tuberculose rénale expérimentale. *Assoc. franç. d'Urologie*, octobre 1909.

107. Les formes de la tuberculose rénale. *Tribune méd.*, 9 octobre 1909.
108. Le traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline. *Presse méd.*, 20 novembre 1909.
109. A propos de la posologie de l'adrénaline. *Presse méd.*, 23 février 1910.
110. Les ostéopathies myélogènes (Rachitisme). *Revue de Méd.*, avril 1910.
111. Nature de l'ostéomalacie (ostéopathie myélogène). *Revue de Méd.*, mai 1910.

INTRODUCTION

Successivement interne, chef de Clinique, médecin des Hôpitaux, j'ai pu, dans les différents services où j'ai eu l'honneur de passer, observer nombre de faits, recueillir des documents, saisir l'occasion de travaux originaux. C'est principalement à la Clinique médicale Laënnec, aux côtés du professeur Landouzy, que depuis dix ans j'ai travaillé; ne séparant pas les techniques de laboratoire des méthodes traditionnelles, j'ai, guidé par la haute autorité de mon maître, abordé surtout l'étude de la maladie tuberculeuse, de la pathologie du rein, et des glandes surrénales. Mais je n'ai pas laissé d'étudier, en dehors de ces recherches, les faits, que m'apportaient les hasards de la Clinique.

Pour classer cet ensemble de travaux dans mon Exposé, j'obéis aux règles qu'impose à la Nosographie la Pathologie générale : j'analyse d'abord tout ce qui concerne les *maladies*, infectieuses, toxiques, ou néoplasiques. Puis, j'envisage les *affections* des divers appareils, à la connaissance desquelles mes travaux ont apporté une contribution.

PREMIÈRE PARTIE

MALADIES GÉNÉRALES

CHAPITRE I

TUBERCULOSE

De profondes modifications ont, dans ces derniers temps, renouvelé notre conception de la tuberculose.

Naguère définie par une lésion caractéristique, le tubercule, et par une évolution clinique plus ou moins étroitement assimilée à l'ancienne phtisie, nous avons vu la maladie s'évader de ces frontières; nous avons appris à reconnaître la tuberculose sous le masque d'affections qui lui eussent paru étrangères autrefois; de nouveaux syndromes cliniques lui ont été rattachés, sous le nom de formes larvées; de nouvelles manifestations lésionnelles lui ont été acquises.

C'est à ce mouvement, dû surtout à l'impulsion de M. le professeur Landouzy, que nous avons apporté notre part.

Nous nous sommes efforcé, au lit du malade comme au laboratoire, d'approfondir l'étude des manifestations du bacille qui n'étaient encore qu'insuffisamment connues. Nos recherches ont donc été cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentales; elles ont porté sur différents organes. Aux formes larvées de tuberculose, nous avons ajouté la néphrite épithéliale chronique (avec M. Landouzy), l'adénophlegmon, l'adipose douloureuse, la tuberculose arthritisante. Nos études anatomo-pathologiques concernent le rein surtout, les surrénales, le foie. Nos expériences se sont principalement adressées aux reins et au cœur; par elles nous avons pu provoquer et observer dans ces organes des phénomènes qui nous ont permis d'interpréter certains faits généraux de l'histoire de la tuberculose ; elles nous ont mené à

l'étude d'un groupe nouveau de lésions dues à cette maladie, et différentes des tubercules, lésions auxquelles nous avons donné le nom de *lésions non folliculaires*.

Ces recherches ont été publiées en une série de mémoires parus dans divers journaux et revues. En outre, nous avons, en collaboration avec le Dr Mosny, écrit l'article « Tuberculose » de la seconde édition du *Traité* de Brouardel et Gilbert, où nous mettions au point les idées nouvelles et les faits récents.

Nous avons eu l'honneur et la satisfaction de voir nos travaux couronnés par la Faculté de Médecine de Paris, qui leur a attribué son prix Lacaze, en 1908.

Dans ce chapitre de notre Notice, nous exposerons les recherches relatives à la pathologie générale de la tuberculose, réservant celles qui concernent les localisations viscérales de la maladie pour les chapitres qui traitent de la pathologie des organes.

Les poisons du bacille de Koch.

(Nos 49, 50, 58, 70, 80.)

Comme tous les microbes, le bacille de Koch sécrète des poisons qui sont les agents de ses effets pathogènes. On les classe actuellement en poisons adhérents au corps bacillaire, dont l'action est locale ; et en poisons diffusibles dont l'action est générale et qui sont désignés sous le terme générique de « tuberculines ».

Nous avons étudié les uns et les autres, en recherchant leurs effets sur le rein.

Nous avons constaté, avec Salomon, que la *tuberculine*, employée en préparation artificielle, ou obtenue à l'état naturel par la méthode des sacs de collodion, ne provoque sur cet organe que des lésions légères, parcellaires, banales et inconstantes. Ce fait, confronté avec l'ensemble des données acquises sur ce sujet, montre que la toxicité des poisons diffusibles ne paraît pas très élevée et ne présente pas de caractères spécifiques; l'expérimentation n'éclaire guère la question, posée par la clinique, de l'intoxication tuberculeuse générale.

Au contraire, les *poisons à action locale* exercent des effets remarquablement constants et spécifiques. Depuis les travaux d'Auclair, on sait que le bacille de Koch provoque la formation des tubercules à l'aide de substances toxiques qui, sécrétées par lui et contenues dans le corps bacillaire, agissent localement sur les tissus.

PLANCHE I

Lésions du rein provoquées par les poisons locaux du bacille tuberculeux.

Fig. 1. — Tubercule fibreux (avec cellules géantes) provoqué par la chloroformo-bacilline.

Fig. 2. — Nécrose vitreuse des tubes urinifères due à l'éthéro-bacilline.

Fig. 3. — Tubercule caséeux (sans cellules géantes) provoqué par l'éthéro-bacilline.

Fig. 4. — Foyer de sclérose embryonnaire causé par l'éthéro-bacilline.

Fig. 1.

Fig 2.

Fig 4

Fig 3.

Appel del

Imp L Lafontaine, Paris

V Roussel lith

Masson et Cie editeurs.

Ces substances sont des matières cireuses qu'on extrait du corps bacillaire par l'éther (éthérobacilline) ou par le chloroforme (chloroformobacilline). Auclair a montré que la première possède une action caséifiante, la seconde une action sclérosante. Nos expériences ont confirmé, pour le rein, la découverte d'Auclair.

La chloroformobacilline, injectée dans le rein, y provoque des formations nodulaires avec cellules géantes, qui s'enkystent dans du tissu fibreux et restent très circonscrites; la caséification de ces nodules est inconstante, rare, trés limitée et enfermée par la gaine fibreuse.

L'éthérobacilline, injectée dans le rein, y détermine des lésions complexes : à faible dose, le poison provoque des foyers multiples de sclérose embryonnaire; à plus forte dose, il détermine la dégénérescence vitreuse des épithéliums, en même temps qu'une réaction scléreuse, qui engaine la zone dégénérée; à dose considérable, on note, à côté de la nécrose plus étendue du parenchyme, une réaction leucocytaire et épithélioïde assez prononcée. Ces productions se présentent sous forme de nappes qui entourent les tubes dégénérés : à la périphérie, ces formations se groupent en follicules mal limités; au centre, elles subissent la fonte caséeuse, avec tendance à l'évacuation au dehors. Toutes ces lésions se développent au siège même de l'injection; loin de lui, on observe une réaction de sclérose embryonnaire en foyers disséminés.

Ces faits, rapprochés de constatations analogues faites par d'autres auteurs sur d'autres organes, aboutissent à cette notion que les follicules tuberculeux sont produits par les poisons locaux sécrétés par le bacille de Koch, et que leur évolution, caséeuse ou fibreuse, dépend de la nature des poisons sécrétés dans chaque cas (Auclair); nos expériences opposent donc la faible toxicité des poisons diffusibles et la banalité de leurs effets à la puissance et à la spécificité de l'action des poisons adhérents.

Elles ajoutent encore à ces notions que les poisons à action locale sont également aptes à créer les lésions non folliculaires, dont nous parlerons plus loin, telles que la dégénérescence vitreuse des épithéliums, la sclérose embryonnaire ou la sclérose fibreuse, que nous avons vues réalisées au niveau du rein par l'éthérobacilline.

Anatomie pathologique générale de la tuberculose.
(Nos 70, 72, 75, 97, 98, 100.)

Les auteurs ne décrivaient jusqu'ici, comme lésion bacillaire tuberculeuse, que le tubercule avec ses diverses variétés structurales et évolutives.

A vrai dire, on connaissait chez les tuberculeux d'autres altérations. Autour des foyers tuberculeux d'abord, ensuite dans les organes éloignés de ces foyers, on avait relevé l'existence do lésions dites inflammatoires, en raison de leurs caractères qui les rapprochaient de celles des inflammations banales.

Aux diverses époques de la Phtisiologie, on discuta sur la manière de comprendre les rapports entre les lésions inflammatoires et les tubercules, au cours de la tuberculose.

Actuellement, à la suite des travaux de A. Jousset et des nôtres, la démonstration est faite que les unes comme les autres sont engendrées par le bacille de Koch, et appartiennent au même titre à la même maladie.

Nous avons proposé une classification des lésions de cette maladie, qui tienne compte de cette conception nouvelle.

C'est cette classification, dont les auteurs ont depuis accepté le bien fondé, que nous rappelons ici; elle sépare deux groupes anatomo-pathologiques :

1° Les *lésions folliculaires*, qui comprennent les lésions admises par les auteurs classiques comme propres à la maladie : tubercules, fibreux ou caséeux, typiques ou non typiques, — toutes altérations caractérisées par la présence d'une formation nodulaire particulière appelée le « follicule tuberculeux »;

2° Les *lésions non folliculaires*, qui comprennent toutes les altérations dépourvues de follicules, analogues à celles que l'on rencontre au cours des autres infections, altérations sur la nature desquelles de longues controverses se sont poursuivies, et pour lesquelles la preuve est faite actuellement que le bacille de Koch peut les engendrer.

Nos recherches personnelles ont apporté une contribution à l'étude de chacune de ces deux catégories de lésions.

A. — Follicule tuberculeux

Seule l'histogenèse du follicule prête encore à discussion : les uns soutiennent qu'il se forme aux dépens seulement des cellules lympho-conjonctives (Metchnikoff); les autres admettent que les cellules nobles des parenchymes envahis par le bacille participent à sa formation (Baumgarten, Straus). Mais cette discussion n'a jusqu'ici reposé que sur des expériences faites avec le bacille ; avec Salomon, nous avons pensé en renouveler les éléments en étudiant l'histogenèse des tubercules, provoqués par les poisons locaux du bacille.

Sur le rein, qui a servi déjà de terrain à ce débat, nos préparations montrent en certains points le passage à l'état épithélioïde de cellules des tubes rénaux ; toutes les transitions peuvent être observées. Dans d'autres points, on voit aussi des cellules épithélioïdes résultant de lentes transformations de cellules conjonctives ou de leucocytes. Les cellules épithélioïdes, issues de cette double origine, forment par leur coalescence des cellules géantes.

La formation folliculaire dérive donc d'une série de modifications cellulaires locales, dont on peut suivre toutes les étapes dans la zone d'action du poison ; c'est d'abord l'afflux leucocytaire et la mobilisation des cellules conjonctives, réaction banale à toute action irritative ; puis la transformation épithélioïde de ces cellules lympho-conjonctives comme des cellules épithéliales, qui suit leur dégénérescence vitreuse, réaction spéciale à l'action des poisons bacillaires ; enfin l'ordination nodulaire de toutes ces cellules, la coalescence des cellules épithélioïdes en cellules géantes.

Nous avons conclu que l'état épithélioïde, comme la dégénérescence vitreuse, qui marchent de pair, résultent de l'agression des poisons adhérents du bacille de Koch ; ceux-ci frappent tous les éléments qu'ils rencontrent, les cellules du parenchyme comme les éléments lympho-conjonctifs, dont l'afflux est sollicité par l'invasion du bacille.

En résumé, la formation du follicule résulte de deux processus consécutifs à l'action du bacille : 1° un processus réactionnel, qui se manifeste par l'afflux de cellules lympho-conjonctives, destinées à la phagocytose, ici comme dans toutes les infections ; 2° un processus spécifique d'agression toxique, réalisant successivement la dégénérescence vitreuse, la dégénérescence épithélioïde, la cellule géante, et la caséification, processus qui atteint également ces cellules lympho-

conjonctives et les éléments propres du parenchyme. Ces phénomènes, nous ne les avons observés avec Salomon que sur le rein : mais il est vraisemblable que l'histogenèse du tubercule ressortit à des lois générales, et qu'ils se retrouveraient sur les autres organes.

Ainsi donc, deux conclusions générales :

1° Les cellules nobles du parenchyme comme les cellules lympho-conjonctives prennent part à l'édification du follicule ;

2° Ce qui définit essentiellement le follicule, ce qui le différencie des réactions inflammatoires communes, c'est la dégénérescence vitreuse, l'état épithélioïde. Cette notion a depuis été confirmée par les travaux de Dominici.

B. — Lésions non folliculaires.

Dans une série de travaux, poursuivis avec Salomon, puis avec Gougerot, je me suis depuis plusieurs années consacré à l'étude des lésions non folliculaires.

Nous leur avons donné ce nom, parce que cette désignation purement anatomique et descriptive ne préjuge nullement de leur pathogénie ; c'est là l'inconvénient des termes « toxinique » ou « inflammatoire », qui ont été parfois employés ; ils sont mauvais tous les deux : le premier implique une interprétation pathogénique, qui, nous l'avons démontré, est fausse ; le second (Poncet) procède d'une conception inexacte, car il rejette les follicules hors des processus inflammatoires, ce qui est manifestement erroné.

Mes recherches personnelles ont porté plus particulièrement sur les lésions non folliculaires du rein et du cœur. Nous verrons plus loin que l'étude des néphropathies tuberculeuses m'a montré que chez l'homme, comme dans mes expériences, il existe des formes anatomiques, qui accusent la coexistence de follicules et de lésions non folliculaires, les uns et les autres dûs au bacille directement. Au cœur, mes expériences m'ont permis de reproduire pour la première fois des lésions d'endocardite fibrineuse primitive bacillaire, et d'endo-aortite de même nature, telles qu'elles avaient été observées chez l'homme.

Confrontant mes résultats avec ceux des autres auteurs, j'ai fait avec Gougerot une étude d'ensemble des lésions tuberculeuses non folliculaires actuellement connues; nous avons tenté d'en élucider le déterminisme; nous avons enfin proposé un essai d'interprétation pathogénique de toutes les lésions dues au bacille de Koch.

1° Classification des lésions non folliculaires de la tuberculose. — Si variées qu'elles soient suivant les organes qui les portent, les lésions non folliculaires peuvent être ramenées à quelques types généraux, selon qu'elles représentent des réactions des vaisseaux, du tissu conjonctif ou des cellules nobles des organes. Résumons ici ces réactions générales des tissus.

a) *Réactions vasculaires.* — Congestions.

b) *Réactions du tissu conjonctif.* — Les réactions sont variables suivant les variétés de ce tissu.

La réaction du tissu conjonctif diffus aboutit, lorsqu'elle est aiguë, à l'infiltration lympho-conjonctive; lorsqu'elle est chronique, à la sclérose. Ces lésions, dépourvues de follicules, peuvent être provoquées par le bacille tuberculeux.

Le tissu séreux peut réagir au virus tuberculeux par l'exsudation fibrineuse; et le tissu lymphoïde par l'hyperplasie simple, toutes altérations privées de follicules. Nous avons appuyé ces lois sur des faits bien établis actuellement.

c) *Réactions des cellules nobles.* — Ce sont toutes les variétés de dégénérescences cellulaires, dont les exemples ne se comptent plus sur les organes des tuberculeux.

Ce sont aussi des processus hyperplasiques et même néoplasiques que peut engendrer la tuberculose.

Tels sont les types généraux des lésions non folliculaires; on les rencontre soit pures, soit associées à des follicules dans leur voisinage immédiat, ou seulement sur le même sujet. C'est ainsi que l'on connaît des tuberculoses d'un organe, du rein par exemple, constituées par la sommation de lésions folliculaires et non folliculaires; on connaît, d'autre part, des tuberculeux pulmonaires porteurs sur d'autres organes, le foie par exemple, de lésions non folliculaires pures; on connaît enfin des lésions non folliculaires pures, évoluant chez des sujets indemnes de toute lésion folliculaire, les endocardites fibrineuses primitives par exemple. Ces trois catégories de faits, qui naguère eussent paru si disparates, doivent aujourd'hui être rapprochées, à la lumière des notions récemment acquises.

2° Pathogénie des lésions non folliculaires tuberculeuses. — Trois théories ont régné pour expliquer le déterminisme de ces lésions, qu'on a toujours jusqu'ici opposées aux lésions folliculaires.

En raison de leurs caractères banaux, communs, elles furent d'abord retranchées du domaine de la tuberculose, et attribuées à des infec-

tions secondaires. Cette théorie, démentie par les faits, n'a plus guère d'adeptes actuellement.

L'opinion la plus généralement soutenue est que les lésions non folliculaires sont dues aux poisons tuberculeux diffusibles, alors que les follicules sont engendrés par le bacille. Nous avons démontré par plusieurs séries d'expériences que les poisons tuberculeux diffusibles actuellement connus sont impuissants à provoquer des altérations comparables aux lésions non folliculaires.

Au contraire, le bacille est capable de déterminer toutes ces lésions : nous l'avons prouvé au niveau du rein, où nous avons créé avec le bacille des dégénérescences épithéliales profondes, des infiltrats lympho-conjonctifs, des scléroses commençantes; et au niveau de l'endocarde, où nous avons réalisé des exsudats fibrineux bacillifères.

Ces expériences ne prêtent pas aux discussions, qui obscurcissent l'interprétation de pareilles lésions observées chez l'homme; ici le déterminisme expérimental affirme le rôle du bacille, autant que la présence de celui-ci atteste la nature des lésions. C'est donc bien le bacille qui engendre les lésions non folliculaires comme les follicules; cette notion, déjà formulée par Jousset, nous l'avons définitivement fondée sur des expériences décisives.

Nous avons aussi démontré que c'est à l'aide de ses poisons adhérents à action locale, que le bacille provoque ces lésions, de même qu'Auclair avait découvert la propriété de ces poisons de déterminer des follicules. Nous avons, en effet, reconnu que l'éthérine, au niveau du rein, produit aussi bien des lésions dégénératives épithéliales que des infiltrats embryonnaires et des foyers scléreux circonscrits.

Toutes ces constatations, nous les avons rapprochées de celles que d'autres auteurs ont faites, qui aboutissent à une même conception, à savoir que toutes les lésions de la tuberculose sont dues au bacille lui-même, qui agit par ses poisons adhérents.

3° Essai d'interprétation générale des lésions dues au bacille de Koch. — Nous nous sommes demandé pourquoi le bacille de Koch provoque tantôt des follicules, tantôt des lésions non folliculaires.

L'influence du terrain peut jouer quelque rôle; mais celui-ci ne saurait être excessif, à cet égard, puisque sur un même individu, sur un même organe, on trouve côte à côte l'une et l'autre catégorie de lésions. Toutefois il existe des spécialisations réactionnelles de tissus, ainsi que le prouvent mes expériences avec Salomon sur le cœur, où le même bacille provoque l'exsudation de fibrine sur l'endocarde et la formation de follicules dans le myocarde.

La virulence, la qualité propre du bacille, exerce-t-elle quelque influence? Nous avons, avec Gougerot, entrepris des expériences pour élucider cette question ; nous avons pris divers échantillons de virus tuberculeux, que nous avons soumis à divers traitements destinés à modifier leur virulence ; puis, chez des lapins, nous avons en même temps inoculé les deux reins, chacun avec un bacille différent.

Nos conclusions écartent l'influence de la qualité des bacilles, lesquels peuvent, quelle que soit leur virulence, engendrer indifféremment, concomitamment, des lésions folliculaires et des lésions non folliculaires.

Le facteur qui nous a semblé jouer le rôle prépondérant, c'est le mode de dissémination des bacilles dans les tissus envahis. En effet, on voit les lésions non folliculaires dans deux catégories de cas : soit lorsque les bacilles très virulents sont disposés en gros amas, envahissent un tissu d'une manière en quelque sorte massive ; soit lorsqu'ils y sont isolés, répartis et disposés à l'état d'unités, pour ainsi dire. Des exemples du premier cas nous sont fournis par les méningites aiguës diffuses, par les granulations des granulies, où l'on voit des masses bacillaires au milieu d'un foyer nécrotique avec une infiltration lympho-conjonctive périphérique; mais pas de follicules. Du second cas, des exemples sont fournis par les lésions non folliculaires chroniques, observées par Jousset au rein, par Gougerot au foie, et à la peau, où les bacilles sont isolés, éparpillés. Dans nos expériences, de même que dans celles que Gougerot a faites sur le foie et la peau, le même phénomène a été observé : les bacilles sont rares, isolés dans les lésions non folliculaires, infiltrations ou scléroses; ils sont agminés en petits amas dans les follicules. Les lésions non folliculaires nous paraissent donc représenter la réaction des tissus à des invasions bacillaires soit massives, soit extrêmement discrètes; le follicule représenterait la réaction à une invasion moyenne.

Dans le déterminisme de ces lésions, le mode de disposition des bacilles en activité semble jouer un rôle prépondérant : agglomérés en grand nombre, ils provoquent, par leurs sécrétions toxiques, la mort des tissus et une réaction leucocytaire diffuse. Lorsqu'ils sont disposés en très petits amas, leur activité provoque une réaction de défense de moyenne intensité : l'action toxique n'est pas assez puissante pour détruire les tissus en bloc; elle permet aux éléments cellulaires de réagir et de se grouper en nodules autour du petit amas de bacilles; mais en même temps elle est assez intense pour provoquer la dégénérescence spéciale, qui se manifeste par l'épithélioïdisation des cellules envahies et des cellules lympho-conjonctives de réaction,

enfin par la formation de cellules géantes. Ainsi naît le follicule tuberculeux, qui est une réaction de défense d'intensité moyenne.

Enfin, lorsque les bacilles sont rares, épars, clairsemés, leur activité toxique est insuffisante à provoquer la réaction folliculaire, qui est caractérisée essentiellement par la dégénérescence spéciale à cette activité toxique particulière, par la cellule épithélioïde ; on ne voit alors que les réactions leucocytaires, communes à toutes les offenses microbiennes, réactions qui peuvent se disposer en petits nodules (tubercules embryonnaires des Classiques), en nappes plus diffuses, ou enfin s'organiser en tissu de sclérose.

En résumé l'*intensité d'action toxique* du bacille dans le tissu envahi commande la réaction de celui-ci ; ainsi peut-on s'expliquer que, avec des bacilles très virulents, des bacilles isolés puissent provoquer des follicules, et qu'inversement, avec des bacilles très atténués, des agglomérats abondants puissent créer aussi des follicules. Ainsi s'expliquent les constatations diverses fournies par l'étude de la virulence et des divers facteurs, que nous avons faite. Mais, pour une virulence donnée, l'intensité d'action toxique est fonction du nombre des bacilles opérants *in situ*, et, par conséquent, le déterminisme des lésions dépend du mode de dissémination du bacille, la réaction du tissu aboutissant à la formation de follicules ou non, suivant que les bacilles y sont disposés en amas ou isolés. Ainsi s'expliquent les faits de coexistence des deux ordres de lésions avec un même bacille, sur un même tissu.

Dans cette conception, il n'y a pas de différence *essentielle* entre les unes et les autres lésions. De fait, elles se trouvent juxtaposées très souvent dans les organes ; chez l'homme comme chez l'animal en expérience, on trouve tous les intermédiaires entre les types les plus extrêmes de cette série d'altérations. Les lésions non folliculaires et folliculaires forment une *longue chaîne ininterrompue* ; les réactions non folliculaires aiguës sont à l'une des extrémités de la chaîne, les réactions non folliculaires chroniques sont à l'autre extrémité ; les *réactions folliculaires* sont des *chaînons intermédiaires*.

En vérité, les différentes lésions de la tuberculose représentent les divers modes réactionnels des tissus au bacille de Koch, et ceux-ci ne dépendent que du degré d'activité toxique du bacille.

Les diverses lésions de la tuberculose, folliculaires ou non folliculaires, ne sont *que des aspects réactionnels différents répondant à des actions toxiques inégales* ; reliées par tous les intermédiaires, elles manifestent les diverses modalités de l'inflammation tuberculeuse des tissus ; les lésions non folliculaires sont identiques aux lésions in-

flammatoires communes; comme, d'autre part, on sait aujourd'hui qu'il existe des follicules dus à d'autres agents que le bacille de Koch, cette double constatation exclut la spécificité du follicule; d'une manière très générale, les formations folliculaires n'expriment qu'une réaction de défense particulière et nullement spécifique de certains microbes; elles traduisent une des modalités diverses des processus inflammatoires, et doivent être rangées à côté et non en dehors des autres.

Donc on ne doit plus désormais distinguer, parmi les lésions de la tuberculose, des lésions spécifiques, les tubercules, et des lésions non spécifiques. Aucune de ces lésions n'est spécifique; toutes ont la même signification : elles représentent les diverses réactions de défense des tissus à l'agent causal, seule condition spécifique de la maladie, le bacille de Koch. On voit combien cette conception nouvelle, basée sur des faits d'observation expérimentale irréfutables, s'écarte de la doctrine classique.

Mais, si le domaine anatomo-pathologique de la tuberculose s'en trouve singulièrement agrandi, il n'en résulte pas que toute lésion puisse être considérée comme tuberculeuse sur de simples apparences. La présence du bacille, agent et témoin de toute lésion tuberculeuse, en est le critérium nécessaire et suffisant.

Évolution clinique générale de la tuberculose.
(N° 70.)

Dans notre article didactique sur la Tuberculose, en collaboration avec Mosny, nous avons tenté de classer en groupements naturels les différentes évolutions que peut revêtir en clinique cette maladie. Nous avons proposé la division suivante :

1° *Tuberculoses sans réactions générales ou tuberculoses locales*, que nous avons définies par ce fait qu'ici le bacille ne semble ni infectant, ni intoxiquant, et ne se manifeste que par les phénomènes locaux dus à sa végétation;

2° *Tuberculoses avec réactions générales*, où la maladie ne se traduit pas seulement par les phénomènes locaux du foyer tuberculeux, mais encore par un ensemble de symptômes, qui révèlent la réaction de tout l'organisme;

3° *Tuberculoses à foyers multiples*; la multiplicité des foyers relève de déterminismes différents et exerce une influence variable sur l'évolution de la maladie;

4° *Tuberculoses généralisées*, caractérisées par la dissémination de foyers tuberculeux contemporains impliquant l'acuité du processus pathogénique et de l'évolution clinique;

5° *Tuberculoses latentes*, où le foyer tuberculeux ne se manifeste ni par des phénomènes locaux, ni par des phénomènes généraux;

6° *Tuberculoses larvées*, dont la connaissance est due au professeur Landouzy; ici la tuberculose, au lieu de se manifester par ses symptômes habituels, prend le masque d'une affection, qui lui est ordinairement étrangère;

7° *Tuberculoses modifiées*, où l'évolution de la maladie est désorientée par suite d'associations morbides ou du terrain spécial qu'elle a envahi;

8° *Tuberculose suivant les âges*, où nous avons signalé les formes propres aux premiers âges de la vie (Landouzy), à l'enfance, à la vieillesse;

9° *L'hérédo-dystrophie tuberculeuse*, où nous rangeons les stigmates et affections divers, dystrophiques, dont sont marqués les descendants de tuberculeux, et qui ont été surtout étudiés par L. Landouzy, puis par Mosny.

Nous avons, en outre, apporté les faits personnels suivants, qui font connaître certaines formes cliniques particulières de tuberculoses larvées.

Néphrite épithéliale chronique des tuberculeux.

(N°s 26, 67, 70, 84.)

Avec le professeur Landouzy, j'ai montré que la tuberculose se révèle souvent par les symptômes et les lésions de la néphrite épithéliale chronique. Dans ces cas, la réaction du rein à la tuberculose est prépondérante au lieu d'être accessoire et secondaire, comme dans d'autres; le foyer tuberculeux initial reste plus ou moins latent. Les malades se présentent, évoluent et meurent comme des brightiques, non comme des phtisiques. En dehors de cette notion étiologique, la néphrite épithéliale chronique n'offre ici rien de spécial, si ce n'est son évolution relativement rapide, à l'ordinaire. Mais cette notion est capitale, car, le plus souvent, cette affection rénale relève, à ce qu'il nous a semblé, de la tuberculose; cette conception a d'ailleurs été confirmée par un certain nombre d'observations postérieures à notre travail.

J'y reviendrai au chapitre de la Pathologie du rein.

Adénophlegmons tuberculeux.

(N° 3.)

On connaît d'une manière classique les adénopathies non suppurées chroniques et les abcès froids ganglionnaires, dus à la tuberculose.

Avec J. Renault, j'ai observé deux cas, qui nous ont permis de décrire une forme spéciale d'adénophlegmon aigu de nature tuberculeuse; la brusquerie d'apparition de la tumeur ganglionnaire, son volume immédiatement énorme, la violence d'irruption et l'abondance du pus après l'incision, l'aspect séreux, mal lié, de ce pus, la guérison rapide de l'abcès, constituent ses caractères essentiels. Cet adénophlegmon aigu contient du bacille de Koch, seul ou associé à des pyogènes.

Les cas que nous avons observés étaient localisés à l'aisselle, liés à une affection pleuro-pulmonaire.

Cet adénophlegmon bacillaire de l'aisselle peut être la première manifestation de la tuberculose, les autres symptômes du foyer causal étant soit discutables, soit ultérieurs. A ce titre, ces faits constituent une des formes larvées de la maladie.

Depuis notre travail, Marfan et Oppert ont publié un cas analogue aux nôtres.

Adipose douloureuse tuberculeuse.

(N° 88.)

L'étiologie du syndrome de Dercum est restée jusqu'ici incertaine : elle est sans doute complexe et variable. Parmi les causes qui le peuvent provoquer, certaines observations placent la tuberculose.

J'ai rapporté le cas d'une malade, atteinte d'adipose douloureuse, dont le début remonte à un engraissement contemporain d'une localisation tuberculeuse pulmonaire.

Le syndrome de Dercum serait encore, dans un certain nombre de cas, une forme larvée de tuberculose.

La tuberculose arthritisante.

(Nos 70, 71.)

On admet généralement que le terrain dit arthritique est réfractaire à la tuberculose pulmonaire, et que, lorsque cette maladie s'y déclare,

elle y évolue sous la forme de phtisie fibreuse. J'ai montré qu'il n'existe pas une relation nécessaire entre ces deux états ; qu'on voit la phtisie fibreuse chez des individus qu'aucun stigmate ne permet de considérer comme arthritiques; que, par contre, bien des sujets dits arthritiques font la phtisie caséeuse, et qu'au surplus, d'après les travaux d'Auclair, l'évolution fibreuse ou caséeuse de la tuberculose dépend de l'activité toxique du bacille plutôt que de la réaction du terrain.

Mais j'ai étudié une forme spéciale où se trouvent associés un foyer tuberculeux pulmonaire et les éléments constitutifs d'un syndrome arthritique (asthme, emphysème, obésité).

Il s'agit d'individus qui, à la suite d'une atteinte tuberculeuse, voient se développer des crises d'asthme, puis deviennent emphysémateux; au lieu de maigrir, ils engraissent, parfois jusqu'à l'obésité; le foyer tuberculeux s'arrête dans son évolution; à un moment donné, ils apparaissent comme des arthritiques, porteurs d'un foyer tuberculeux quasiment éteint.

Jusqu'ici on interprétait ces cas en imputant à l'arthritisme préalable l'évolution bénigne de la tuberculose. En réalité, la chronologie des accidents en montre l'enchaînement pathogénique : c'est la tuberculose qui a provoqué la réaction spasmodique de l'asthme, la lésion généralisée de l'emphysème, le dépôt de graisse dans les tissus, réalisant par là un syndrome arthritique secondaire.

Il convient d'opposer aux tuberculoses consomptives à syndrome phtisique les tuberculoses florides à syndrome arthritique. Le déterminisme de cette forme est inverse de celui qu'on invoque généralement : c'est la tuberculose qui engendre le syndrome arthritique, et j'ai nommé cette forme *tuberculose arthritisante*.

Depuis notre travail, des faits analogues ont été publiés par le professeur Poncet.

CHAPITRE II

ROUGEOLE

(N° 4.)

Publiant la statistique de la rougeole de l'hôpital des Enfants-Malades en 1896, j'en ai dégagé quelques notions cliniques et enseignements thérapeutiques : comme symptômes particuliers j'ai noté la constance du liséré gingival, étudié les relations de la diarrhée avec l'évolution de la rougeole et ses complications broncho-pulmonaires, confirmé la grande fréquence des adénopathies plus ou moins généralisées, que j'ai considérées comme appartenant en propre à la rougeole et non comme une complication.

J'ai montré, grâce à mes chiffres et à ceux d'autres auteurs, que l'isolement en masse de la rougeole en aggrave le pronostic, et que le seul moyen d'abaisser la mortalité relativement considérable de cette maladie soignée à l'hôpital est d'isoler les cas compliqués.

Enfin j'ai apporté à la méthode des bains chauds préconisée par le professeur Renaut la contribution de nos succès dans la prévention et la cure des complications bronchopulmonaires.

CHAPITRE III

FIÈVRE TYPHOÏDE

Le séro-diagnostic dans la fièvre des accouchées.

(N° 22.)

J'ai publié les observations, qui ont fait le sujet de la thèse de Roustain, de deux femmes, accouchées récemment, qui contractèrent une fièvre typhoïde mortelle. Le diagnostic, impossible cliniquement entre cette maladie et la fièvre puerpérale, fut donné par la séro-réaction positive dans les deux cas, et confirmé par l'autopsie. Ces deux faits démontreraient, s'il en était besoin, l'intérêt de la découverte de Widal, étant donnée l'importance pratique dans ce cas d'un diagnostic, d'où dérivent des conclusions thérapeutiques particulières.

CHAPITRE IV

SATURNISME

Un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie et ictère. (N° 96.)

Avec Jean Troisier, j'ai observé un malade, ancien paludéen, alcoolique invétéré, soumis depuis un an à une intoxication saturnine intensive, qui, après avoir maigri, perdu ses forces, fut pris, au cours d'une anémie progressive et profonde, de crises épileptiformes, suivies de subcoma, de subdélire, de céphalée, de vertiges, de troubles visuels. Les crises se répétèrent; un ictère léger, éphémère, survint. Cet état encéphalopathique persista pendant quelques semaines, puis s'améliora en même temps que diminuait l'anémie.

Le malade, soumis seulement au traitement ferrugineux, put quitter l'hôpital après un séjour de deux mois et demi, sinon guéri, du moins très amélioré.

Nous avons rapporté ces accidents à l'intoxication saturnine. En effet, on pouvait d'emblée écarter chez ce malade toute étiologie tuberculeuse ou syphilitique, car ces deux infections ne se manifestaient par aucun symptôme ou indice propre, et le traitement ferrugineux suffit à faire rétrocéder les accidents.

Grâce à l'absence de splénomégalie et d'hématozoaire dans le sang, nous avons éliminé l'action du paludisme.

L'alcoolisme ne pouvait rendre compte de l'anémie, qui marchait de pair avec les autres accidents présentés par le malade.

Le saturnisme, au contraire, expliquait très bien l'encéphalopathie et l'anémie; cette intoxication se manifestait encore par le liséré gingival; par un certain degré d'imperméabilité rénale, décelable par le bleu de méthylène; enfin par la présence dans le sang des hématies granuleuses de Sabrazès-Grawitz, caractéristiques.

Deux points méritent, dans cette observation, d'attirer l'attention, en dehors de l'intérêt du complexus clinique qu'elle relate.

L'encéphalopathie, que ne pouvait expliquer ici ni l'insuffisance rénale, très légère; ni l'élévation de la tension artérielle, restée basse

eu raison de l'anémie; ni l'hystérie, que ne dénonçait aucun stigmate, trouvait sa raison dans la ponction lombaire. Celle-ci nous révéla une lymphocytose assez marquée du liquide céphalo rachidien. Et nous avons pu ranger notre cas à côté de ceux qui ont permis à Mosny de décrire la méningite saturnine, où viennent se placer un certain nombre de faits d'encéphalopathie saturnine, de pathogénie obscure jusqu'alors.

En second lieu, il nous a paru intéressant de rapprocher la présence d'ictère et l'existence d'hématies granuleuses dans le sang. Celles-ci ne sont pas semblables à celles que M. Widal a décrites dans les ictères hémolytiques. Mais nous nous sommes demandé, avec quelques autres auteurs, si les caractères, qui séparent ces deux variétés d'hématies granuleuses, ont une valeur spécifique, et si l'ictère des saturnins ne pourrait pas appartenir aux ictères hémolytiques, dont le rapprochent certains caractères cliniques.

CHAPITRE V

CANCER

Tumeur épithéliale de la vessie provoquée par des œufs de Bilharzia hæmatobia.

(Nos 5, 6.)

Il m'a été donné d'observer avec le professeur Albarran un cas de tumeur épithéliale de la vessie, due à la Bilharzia hæmatobia.

Nos coupes nous ont montré une relation topographique étroite entre la prolifération épithéliale atypique et la présence d'œufs du parasite; cette néoplasie ne se présentait pas avec l'aspect qu'elle offre dans les épithéliomas ordinaires de la vessie ni dans les cystites; elle se différenciait de ces dernières par son caractère atypique et par l'envahissement de la sous-muqueuse et de la musculaire sous forme de fins bourgeons d'infiltration larvée : elle se différenciait des épithéliomas ordinaires par sa répartition spéciale, commandée par la distribution des œufs du parasite. Ces raisons, auxquelles vient encore s'ajouter la connaissance d'autres tumeurs épithéliales d'ori-

gine bilharzienne observées au niveau de la vessie ou du rectum, par divers auteurs (Damaschino, Bellini, Harrisson), nous ont paru légitimer les relations de cause à effet que nous avons établies entre cette tumeur et la présence du parasite.

Notre observation nous a paru intéressante au point de vue de la discussion sur l'origine parasitaire de certaines tumeurs. Les sporo-

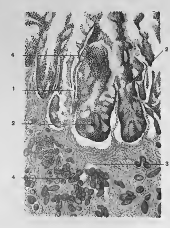


Fig. 1. — Cancer bilharzien. — Proliférations papillaires étendues à toute la surface de la muqueuse vésicale.

1. Papilles. — 2, 2. Proliférations épithéliales. — 3. Tissu conjonctif de la muqueuse. — 4, 4. Œufs de *Bilharzia hæmatobia*.

zoaires décrits dans les tumeurs ont été considérés par certains auteurs des plus compétents comme des formes de dégénérescence cellulaire. Un des plus autorisés parmi ces auteurs, M. Cazin, écrit ceci : « En tenant compte surtout de ce fait, que l'étude anatomo-pathologique des maladies parasitaires ne nous a pas encore montré que les parasites étaient capables de déterminer dans les tissus des réactions autres que des réactions inflammatoires et susceptibles, par exemple, d'aboutir à une néoformation épithéliale, on peut dire que d'une façon générale, l'hypothèse de la nature parasitaire des cancers épithéliaux ne possède aucun fait certain à son actif. » C'était là, en

effet, un postulat de grande valeur : au lieu de chercher des parasites plus ou moins authentiques au sein des tumeurs, montrez une tumeur développée sous l'influence d'un parasite incontestable. Notre observation répond à ce desideratum, et vient, suivant nous, à l'appui de la théorie irritative du cancer.

Dans cette conception, les proliférations atypiques des épithéliums

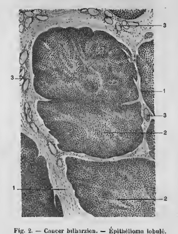


Fig. 2. — Cancer bilharzien. — Épithélioma lobulé.
1. Travées conjonctives séparant les lobes. — 2, 2. Lobes épithéliomateux. — 3, 3, 3. Œufs de *Bilharzia*.

ou des tissus conjonctifs représentent l'aboutissant des modifications inflammatoires des tissus, quelle que soit l'origine de cette inflammation. Que ce processus soit de cause mécanique, chimique ou parasitaire, il peut conduire au cancer par une série de stades intermédiaires, que l'on connaît aujourd'hui : ce sont les formations qui relient les bronchites chroniques au cancer bronchique (Menetrier), les adénomes du foie et du rein (Sabourin) qui relient les inflammations chroniques au cancer de ces organes, les mêmes néoplasies décrites dans les muqueuses digestive et vaginale (Pichevin, Pettit, Cestan) dans la muqueuse urinaire (Hallé), dans la prostate (Albarran

et Hallé). Nous en avons rapproché cet épithélioma, développé à la suite d'une cystite chronique sous l'influence des œufs de Bilharzia. Aucun fait ne saurait mieux montrer que la spécificité d'un néoplasme

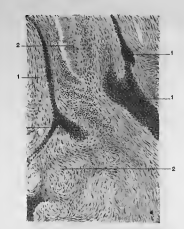


Fig. 3. — Cancer bilharzien. — Infiltrations épithéliales dans l'épaisseur de la musculature de la vessie.

1, 1, 1. Fins bourgeons de l'infiltration larvée. — 2, 2. Tissu musculaire lisse de la paroi vésicale.

appartient à la cellule génératrice, non à l'agent qui en a provoqué la prolifération.

La théorie irritative du cancer, que nous soutenions dans ce mémoire en 1897, est aujourd'hui défendue par un certain nombre d'auteurs; elle a été développée avec son ampleur la plus démonstrative dans les travaux de M. Menetrier.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE DE DIVERS APPAREILS

CHAPITRE I

REINS

Mes recherches sur la pathologie des reins ont porté sur diverses affections de ces organes. J'ai surtout entrepris l'étude de la tuberculose rénale et celle du mal de Bright; la première m'a amené à reviser la pathogénie et la description même de cette affection ; la seconde a surtout été poursuivie à la lumière de la physiologie pathologique, où j'ai apporté quelques notions nouvelles; elle m'a conduit à aborder la physiologie normale de l'organe. Je suivrai, dans l'analyse de mes travaux, un ordre naturel : physiologie normale, physiologie pathologique, pathologie générale, pathologie spéciale du rein.

PHYSIOLOGIE NORMALE

Fonction dite de sécrétion interne du rein.
(N° 20.)

Les recherches expérimentales de Brown-Séquard et de E. Meyer ont prouvé l'existence d'une fonction du rein autre que sa fonction d'excrétion urinaire, fonction qu'ils ont rapprochée des sécrétions internes, mieux connues, des autres glandes. La nature de cette fonction a été étudiée encore par d'autres auteurs qui ont expérimenté sur l'homme et les animaux les effets du suc rénal.

Avec le professeur Albarran j'ai entrepris quelques recherches sur ce sujet. Nous avons voulu voir si la mort est aussi rapide après l'extirpation des reins, qui supprime les fonctions rénales totalement, qu'après la double ligature urétérale, qui ne suspend que leur sécrétion externe. Ces expériences ont été faites sur le lapin par la voie lombaire, qui rend très facile l'opération et réduit au minimum la part du traumatisme.

Il ressort de ces expériences que les animaux néphrectomisés meurent en moyenne deux fois plus vite que les animaux ligaturés, du moins en ce qui concerne le lapin.

Nous avons fait aussi sur des lapins néphrectomisés des injections de suc rénal, pour essayer de prolonger leur vie. Le résultat a été inverse, ce qu'on peut expliquer par la haute toxicité de l'extrait rénal, que d'autres expériences nous ont apprise.

De l'ensemble des expériences et des observations connues, il semble résulter que le rein possède, indépendamment de sa fonction d'émonction, d'autres fonctions dont la nature est encore inconnue, mais dont l'existence ne semble pas contestable. Provisoirement j'ai désigné ces fonctions obscures sous le nom de fonction interne, par opposition à la fonction externe, qui préside à l'élimination urinaire. Ce terme m'a paru assez vague pour être à l'abri de toute critique visant l'ignorance où nous sommes de la nature et du processus exact de cette fonction.

Mode d'élimination des chlorures par le rein.

(N°s 50, 51.)

On connaît les travaux du professeur Widal, aujourd'hui classiques, sur le rôle de la rétention des chlorures dans le déterminisme des œdèmes présentés par certains malades dont les reins sont altérés ; afin d'expliquer cette rétention chlorurée, M. Widal a invoqué la spécialisation de la fonction excrétrice du rein pour les chlorures.

Certains faits m'avaient antérieurement montré que les chlorures ne s'éliminent pas toujours parallèlement aux autres substances de l'urine. J'ai observé des sujets porteurs de lésions d'un seul rein et chez lesquels la sécrétion urinaire de chaque côté pouvait être étudiée séparément, grâce au cathétérisme urétéral. Or, souvent, j'ai constaté que le rein sain, qui élimine plus d'urée et de phosphates que le rein malade, élimine moins de chlorures. Cette *inversion de l'élimination chlorurée*, déjà signalée par le professeur Lépine à la suite d'expé-

riences et par Chabrié à la suite d'observations cliniques analogues aux miennes, n'est pas un phénomène constant.

Cette inconstance, l'irrégularité de l'élimination des chlorures, semblent devoir imposer une certaine réserve à l'égard des méthodes qui prétendent baser sur l'élimination chlorurée une appréciation de la fonction rénale, comme à l'endroit de la théorie de M. Widal. On verra plus loin qu'à mon sens les variations de l'élimination des chlorures dépendent de conditions étrangères à la fonction du rein, et non pas d'une spécialisation de celle-ci à leur égard.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Seule, la fonction d'excrétion urinaire a pu jusqu'ici être étudiée scientifiquement à l'état pathologique ; elle est communément désignée en clinique sous le nom de *perméabilité rénale*. Les déviations morbides de la perméabilité rénale entraînent des effets sur l'organisme, et des effets sur la composition des urines. Les premiers engendrent les signes cliniques qui les expriment ; les seconds fournissent les méthodes techniques qui les dénoncent. Mes recherches ont porté sur les uns et sur les autres.

Méthodes d'exploration da la perméabilité rénale.
(Nos 12, 16, 19, 21, 23. 27, 29, 30, 52.)

Ces méthodes appartiennent à deux catégories :

Les unes ont pour principe d'introduire dans l'organisme une substance dont on étudie ensuite le mode d'élimination ; j'ai proposé de les appeler procédés d'exploration de la *perméabilité expérimentale*.

Les autres procédés visent à déterminer l'état de la fonction excrétrice par l'étude des principes emportés physiologiquement par l'urine ; ils recherchent donc la *perméabilité vraie*. Parmi les premiers, je n'ai personnellement étudié que le procédé du bleu de méthylène, de MM. Achard et Castaigne. J'ai, au contraire, étudié la valeur et les résultats des différents procédés de la seconde catégorie, à savoir l'analyse chimique, l'analyse physique (densimétrie et cryoscopie), l'analyse toxique de l'urine.

PROCÉDÉ DU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Valeur du procédé. — J'ai utilisé, avec M. Albarran, le procédé du bleu sur des malades atteints d'affections chirurgicales des reins, dont quelques-uns nous fournissaient, grâce au cathétérisme urétéral, des conditions expérimentales excellentes de contrôle; nous avons pu ainsi nous rendre compte que le procédé du bleu de méthylène peut donner d'utiles renseignements sur l'état de la perméabilité rénale, à la double condition de noter tous les éléments de la courbe d'élimination du bleu, en leur assignant à chacun leur valeur, et de ne pas séparer les résultats de l'épreuve du bleu de l'analyse clinique du sujet.

En effet, dans la plupart des cas, les perturbations de la courbe d'élimination correspondent à des modifications de la sécrétion rénale; mais il est des cas où tel des éléments de cette courbe est anormal, alors que le rein fonctionne normalement. En outre, une même modification d'un des éléments de la courbe d'élimination du bleu peut s'observer dans des conditions physio-pathologiques différentes. C'est pourquoi il faut tenir grand compte des circonstances pathologiques où l'épreuve a été pratiquée, pour attribuer à chaque élément sa véritable signification. Et encore, dans certains cas, ne peut on pas interpréter d'une manière certaine la courbe d'élimination du bleu.

L'objection capitale que l'on a adressée à ce procédé comme aux procédés analogues, c'est qu'il ne donne d'indications que sur l'élimination d'une seule substance, et qu'il n'est pas prouvé que toutes les substances, en particulier celles dont la rétention détermine des accidents, s'éliminent de la même manière (Lépine). Les faits que j'ai observés, tant avec le cathétérisme urétéral que dans les conditions communes, témoignent qu'il y a sinon parallélisme rigoureux dans l'élimination de toutes les substances de l'urine, du moins concordance relative entre l'épreuve du bleu et les diverses méthodes d'exploration de la perméabilité rénale.

Valeur séméiologique des diverses modalités de l'élimination du bleu. — J'ai établi, avec M. Albarran, que la donnée la plus sûre, pour l'interprétation des résultats, est l'intensité de l'élimination; elle est facilement appréciable à la vue. qui permet une comparaison suffisante d'un cas à l'autre.

De même, l'observation des faits cliniques ou expérimentaux d'hypertrophie compensatrice du rein nous a montré que le polycy-

clisme et la prolongation de l'élimination du bleu peuvent être engendrés par cet état anatomique et fonctionnel de l'organe, ce qui ajoute une donnée nouvelle aux différentes interprétations données jusqu'alors de ces phénomènes.

Mais nous n'avons pu formuler de conclusions fermes au sujet de la valeur séméiologique du chromogène, que l'on rencontre concomitamment avec le bleu, ou seul, dans l'urine. Nous pensons que la production de ce leuco-dérivé n'est pas due à l'alcalinité des urines, ni à un trouble de la perméabilité rénale, mais bien à des modifications d'ordre chimique dans l'élimination du bleu, dont le siège, peut-être extra-rénal, et la nature ne sont pas encore élucidés. Cette interprétation est basée en particulier sur les faits que nous avons appelés « élimination croisée », où il y a alternance d'élimination de bleu et de chromogène.

Mode d'élimination du bleu. — J'ai encore, avec M. Albarran, recherché expérimentalement le sort du bleu injecté dans l'organisme; nous avons reconnu la présence, dans le sang de l'animal injecté, de dérivés du bleu; celui-ci n'y existe pas en nature, car le sérum n'est pas coloré, mais ce sang injecté à un autre animal détermine chez celui-ci l'apparition du bleu dans son urine.

Nous avons vu aussi par l'examen histologique que le bleu se rencontre dans les diverses parties du rein, vaisseaux, glomérules, et surtout cellules de Heidenhain.

ANALYSE CHIMIQUE DE L'URINE

Les recherches que j'ai faites avec cette méthode m'ont amené aux conclusions suivantes, sur la valeur séméiologique de l'analyse chimique de l'urine, envisagée comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

L'analyse chimique, assez longue et délicate, ne mesure qu'un nombre restreint de substances et peut-être les moins intéressantes au point de vue de leur toxicité. En outre, la composition de l'urine ne dépendant pas seulement de la qualité du parenchyme rénal, mais encore de conditions indépendantes de la fonction rénale, telles que l'état de la nutrition générale ou de certains organes, comme le foie, il serait indispensable, pour tirer de l'analyse de l'urine des indications sur la perméabilité rénale, de comparer la composition chimique de l'urine à la composition chimique du sang. Or, l'analyse chimique du sang comporte des manipulations d'une longueur et d'une difficulté incompatibles avec les nécessités de la clinique.

Donc l'analyse chimique est une méthode infidèle pour estimer la valeur fonctionnelle du rein.

Exception doit être faite pour les affections unilatérales de cet organe, où la séparation des urines permet de comparer la composition chimique de l'urine d'un côté à celle de l'autre. Le rein sain servant de témoin, tous les facteurs extra-rénaux de la composition de l'urine sont en quelque sorte neutralisés, et l'analyse chimique devient une méthode parfaitement sûre.

DENSIMÉTRIE

La densimétrie présente, comme l'analyse chimique, le même inconvénient de ne pouvoir facilement être appliquée au sang; or, la densité de l'urine devrait être comparée à la densité du sang pour qu'on puisse en tirer des indications sur la perméabilité rénale.

En outre, la densité d'une solution ne dépend pas seulement de la quantité de substances dissoutes, du nombre des molécules en solution, mais encore du poids spécifique de ces substances, du poids de ces molécules. Or, cette notion de poids moléculaire n'offre aucun rapport avec la fonction du rein. Il résulte de ces considérations que la densimétrie urinaire ne peut être employée avec sécurité pour l'exploration de la fonction rénale.

ANALYSE DE LA TOXICITÉ DE L'URINE

La détermination de cette toxicité a été proposée comme moyen indirect de connaître le fonctionnement du rein, moyen indirect, mais adéquat, puisqu'il renseigne sur ce qu'il importe le plus au médecin de connaître, à savoir la quantité de substances toxiques qui passent ou qui sont arrêtées au niveau du rein. Cette détermination se fait grâce à la méthode aujourd'hui classique du professeur Bouchard. Mais elle a été l'objet de nombreuses critiques, dont j'ai essayé de contrôler la valeur.

On a soutenu que la prétendue toxicité de l'urine était due à son pouvoir coagulant; dans mes expériences, je n'ai observé des caillots intra-cardiaques que deux fois sur vingt-huit cas; donc l'objection est de peu de valeur; en outre, j'ai montré que l'addition de substances anticoagulantes, proposée par Guilhon et par Lesné (extrait de sangsues ou chlorure de sodium), pouvait modifier les données de l'expérience, et introduisait une cause d'erreur notable.

On a incriminé également le pouvoir globulicide de l'urine, cette

propriété étant due à la différence de la concentration moléculaire do l'urine essayée et du sang du lapin injecté, d'où la production d'échanges osmotiques entre les globules rouges de ce sang et le nouveau milieu qui leur est imposé; d'où, en un mot, la destruction des globules rouges. C'est une destruction globulaire et non l'intoxication de l'organisme, qui causerait la mort de l'animal. J'ai montré par une double série d'expériences, où je comparais la toxicité de l'urine en nature à celle do l'urine rendue isotonique au sang de lapin, que les phénomènes do l'osmose ne jouent qu'un rôle accessoire dans les expériences de toxicité; qu'ils modifient le terme numérique de cette propriété pour une urine déterminée, mais que les rapports de toxicité des diverses urines employées ne sont modifiés que dans des limites restreintes, négligeables en clinique; que d'ailleurs les corrections isotoniques, obtenues par la dilution de l'urine ou par le calcul selon la méthode de Claude et Balthazard, entraînent plus de causes d'erreur dans la détermination de la toxicité que la part qui, dans celle-ci, revient aux phénomènes osmotiques.

Do ces recherches, j'ai conclu que la méthode dos injections intra-vasculaires permet de déterminer la toxicité de l'urine, mais sous les réserves et conditions suivantes : *a*) il ne faut pas lui demander des mensurations rigoureuses et absolument exactes, mais bien des évaluations approximatives, suffisantes pour comparer entre elles diverses urines, suffisantes donc pour les besoins de la clinique; *b*) il convient d'employer uno technique toujours identique à elle-même et rationnellement établie. Les bases de cette technique, je les ai empruntées aux recherches d'autres auteurs; la contribution personnelle que j'y ai apportée a été de montrer qu'il convenait de n'introduire aucune modification dans la composition de l'urine. La méthode de Bouchard conserve donc toute sa valeur clinique.

Cette méthode ainsi légitimée, je l'ai appliquée à l'exploration de la perméabilité rénale. A ce point de vue, elle m'a semblé passible du reproche qu'elle ne fournit qu'une mesure de la toxicité de l'urine considérée en elle-même. Pour donner des renseignements exacts sur la fonction excrétrice du rein, la toxicité de l'urine devrait être comparée à la *toxicité du sang*.

Or, mes expériences m'ont montré que la méthode des injections intra-vasculaires appliquée au sérum sanguin donne, pour des raisons qui nous échappent, des résultats beaucoup moins précis, moins clairs et moins fidèles que dans son application à l'urine; j'ai noté, à ce sujet, que dans quatre cas seulement sur vingt et un, la toxicité du sérum était inversement proportionnelle à celle de l'urine. Donc l'im-

possibilité de comparer ces deux éléments d'appréciation enlève à la recherche de la toxicité urinaire une partie de sa valeur comme mode d'exploration de la fonction excrétrice du rein.

CRYOSCOPIE

Les premiers en France, nous avons proposé avec MM. Albarran et Bousquet (*Assoc. franç. d'Urologie*, 1899) d'appliquer la cryoscopie à la clinique urologique. Depuis, j'ai continué sur ce sujet des recherches nombreuses, qui m'ont conduit à instituer un procédé personnel et à contrôler la valeur des différentes méthodes cryoscopiques.

Critique de la cryoscopie en général. — On a formulé diverses objections contre l'application de la cryoscopie à la biologie. J'ai montré que les causes d'erreur, dues à l'ionisation des solutions étendues, aux combinaisons chimiques des corps dissous, à la dépendance relative qui lie la concentration moléculaire des solutions aqueuses au poids moléculaire des substances dissoutes, sont numériquement minimes et par conséquent négligeables en clinique; car le clinicien, qu'il s'agisse de dosage chimique, de toxicité, de cryoscopie, doit se contenter de valeurs approximatives, qui lui servent de points de repère pour des estimations comparatives de cas différents.

Méthodes cryoscopiques en particulier. Cryoscopie du sang. Méthode de Kümmel. — La recherche systématique de la concentration moléculaire du sérum sanguin a été proposée par Kümmel pour s'assurer du fonctionnement du rein. D'après lui, lorsque Δ descend au-dessous de — 0,58 à — 0,60, on doit considérer l'appareil rénal comme insuffisant. J'ai montré que le rein peut être altéré sans que le point Δ soit abaissé, et que Δ peut être abaissé sous d'autres influences que l'insuffisance rénale (asphyxie de la cyanose, de l'asystolie; diabète). La méthode de Kümmel n'est donc pas fidèle.

Cryoscopie de l'urine. — La concentration moléculaire de l'urine, que mesure la cryoscopie, est trop inconstante à l'état normal pour pouvoir, envisagée isolément, servir à reconnaître les perturbations de la perméabilité rénale; mais diverses méthodes, basées sur l'emploi de cette valeur, prétendent y parvenir.

Dans les affections unilatérales des reins, l'état fonctionnel du rein malade peut être décelé par l'évaluation du Δ de l'urine qu'il sécrète, si on le compare à celui de l'urine du côté opposé, qui sert de témoin. C'est ce qu'avec MM. Albarran et Bousquet nous avons vérifié en

associant le cathétérisme urétéral à la cryoscopie; nous avons constaté que l'abaissement du Δ est proportionné au degré d'imperméabilité rénale. Mais ce procédé n'est pas utilisable dans les conditions communes, pour les affections bilatérales des reins.

Méthode de Koranyi. — Cette méthode consiste à prendre, comme mesure de la fonction rénale, le rapport du Δ de l'urine au taux de celle-ci en chlorure de sodium. J'ai montré, après d'autres auteurs, que ce rapport à l'état normal ne présente aucune fixité; qu'il concède un trop grand rôle au chlorure de sodium, dont nous connaissons les variations d'élimination indépendantes de la perméabilité rénale; que cette valeur mesure plus l'activité circulatoire que l'activité sécrétoire du rein, si l'on tient compte des considérations mêmes qui ont porté Koranyi à l'adopter. De fait, cette méthode a été peu employée en France.

Méthode de Claude et Balthazard. — Ces auteurs ont institué une méthode, basée sur une théorie particulière de la sécrétion urinaire (théorie de Koranyi), et qui prétend mesurer séparément l'activité glomérulaire, l'activité des épithéliums, et le travail utile de la perméabilité rénale.

J'ai rapporté des cas où les formules fournies par cette méthode sont d'une interprétation difficile, des cas où elles sont manifestement erronées; et j'ai montré que cela tient peut-être à ce que les formules, au lieu d'être établies chacune isolément par l'analyse directe de l'acte fonctionnel partiel qu'elles prétendent apprécier, sont déduites les unes des autres par le calcul à partir de quelques termes numériques, dont j'ai dénoncé quelques-unes des causes d'erreur auxquelles ils sont soumis. La signification même de ces formules est sujette, d'après Claude et Balthazard, à des variations qui leur enlèvent singulièrement de leur précision apparente. Enfin, la conception de ces formules procède entièrement d'une hypothèse sur la physiologie du rein, dont la légitimité n'est rien moins que démontrée.

Méthode personnelle. — Nous avons dit qu'à notre sens le principal défaut des autres méthodes d'exploration de la perméabilité vraie (analyse chimique, toxicité, densimétrie) est leur inaptitude à comparer le sang à l'urine. La cryoscopie permet au contraire cette confrontation. C'est sur ce principe que j'ai institué la méthode suivante.

On détermine Δ du sérum sanguin, Δ de l'urine dans le même temps, donc dans les mêmes conditions de la fonction rénale (habituellement le matin à jeun); on note le volume de l'urine émise en

vingt-quatre heures. On prend le rapport $\frac{\Delta u}{\Delta s}$. La valeur r qui représente le quotient de ce rapport permet d'apprécier le rôle de la perméabilité rénale dans la constitution du Δ urinaire. Mais il est nécessaire de multiplier cette valeur r comme toutes les valeurs numériques de l'urine par le volume V de l'urine rendue en vingt-quatre heures. La formule $r \times V = R$ représente l'*élimination moléculaire*.

La première formule vise donc plutôt l'activité épithéliale, la perméabilité propre du rein; la seconde, les effets utiles de cette activité, le rendement du rein.

Cette méthode nous avait paru devoir être satisfaisante, car elle se contente de fournir, sans reposer sur aucune hypothèse, des mensurations numériques exactes et globales; et, comportant la confrontation de l'urine et du sang, elle permet de faire la part de la fonction rénale dans la composition de l'urine. L'expérience n'a pas entièrement confirmé ces présomptions. Dans bien des cas les formules sont d'une interprétation malaisée; parfois, elles sont évidemment inexactes. Cela tient sans doute à ce que les variations de Δu oscillent dans un champ très étendu, tandis que l'échelle des variations de Δs est très restreinte; cette disproportion entraîne dans un certain nombre de cas la viciation des rapports de ces deux valeurs.

VALEUR COMPARÉE DE CES MÉTHODES

Cette étude critique est basée sur l'observation de plus de deux cents cas.

Comme on le voit, aucune de ces méthodes n'est à l'abri de critiques: aucune ne fournit de résultats constamment fidèles. Notre méthode cryoscopique personnelle et l'épreuve du bleu sont celles qui nous ont le plus souvent donné les résultats les plus clairs et les plus instructifs. Dans la pratique, elles me semblent devoir être employées de préférence aux autres. Dans les études théoriques, il faut associer toutes les méthodes, pour en contrôler les résultats. C'est ce que j'ai fait dans mes recherches.

La perméabilité rénale dans les diverses affections du rein.

(Nos 12, 16, 18, 20, 25, 26, 30, 39, 40, 51, 52, 59.)

La doctrine classique jusqu'à ces derniers temps voulait que les altérations pathologiques du rein entraînent toujours la diminution de

la perméabilité rénale. Les travaux de Bard et les miens ont été les premiers à en ébranler la légitimité. Bard a constaté, à l'aide des procédés d'exploration de la perméabilité expérimentale (principalement de l'épreuve du bleu), que la perméabilité est conservée ou augmentée dans les néphrites épithéliales. Peu après j'ai vérifié cette notion, non seulement à l'aide de l'épreuve du bleu, mais en l'étayant sur les données de tous les procédés d'exploration associés. J'ai ensuite entrepris, à l'aide de cette méthode, la revision des diverses affections du rein, pour découvrir l'état de la perméabilité de cet organe dans chacune d'elles.

NÉPHRITES BRIGHTIQUES

Pour ne pas verser dans des confusions, qui n'ont pas été toujours évitées, j'ai cru devoir délimiter le cadre des faits étudiés ici, en définissant ces néphrites : « les néphropathies inflammatoires, aiguës ou chroniques, dues à des intoxications ou des infections descendantes, et ne s'accompagnant pas du développement dans le rein de lésions spéciales (tuberculose, gomme, cancer, processus consécutifs aux sténoses vasculaires ou urétérales) ».

J'ai rangé ces néphrites en me basant uniquement sur leurs *symptômes* et leur *évolution clinique*, en trois groupes répondant aux classifications que, sous des noms divers, on peut du reste retrouver dans toutes les descriptions classiques : *a*) les néphrites qui ont été désignées improprement d'un terme anatomique, les néphrites épithéliales chroniques, dites encore néphrites diffuses, néphrites parenchymateuses; elles se caractérisent par leur symptomatologie (albuminurie, oligurie, œdèmes); et leur évolution les subdivise en deux catégories, selon que, relativement rapides, elles conduisent le malade à la mort en quelques mois avec des lésions du gros rein blanc; selon que, plus lentes, elles présentent une transformation symptomatique qui leur assigne une seconde phase évolutive, dite phase d'atrophie ou de sclérose secondaire; *b*) les néphrites, dites à tort interstitielles chroniques, ou atrophiques, ou scléreuses, qui sont caractérisées par une symptomatologie entièrement différente de celle des précédentes; c) enfin, les néphrites aiguës, dont les symptômes et l'évolution diffèrent selon la gravité du processus, en général infectieux, qui les cause.

Pour les néphrites chroniques, nous revenons ainsi à la conception dualiste du mal de Bright, dont j'ai essayé d'asseoir la légitimité sur deux ordres de considérations : des considérations cliniques que

nous résumerons plus loin, et les considérations physiologiques suivantes :

Le fonctionnement du rein est entièrement différent dans les deux formes cliniques, et il y a concordance entre la conception dualiste et les données de l'exploration fonctionnelle du rein. Dans les néphrites du premier groupe, néphrites dites *épithéliales chroniques*, la perméabilité rénale présente une modalité très particulière: l'épreuve du bleu montre une élimination massive, à début précoce, intensité très forte, durée courte; les urines sont d'une toxicité normale ; l'analyse chimique et la cryoscopie des urines fournissent des valeurs quelquefois normales, quelquefois diminuées; mais cette diminution des principes dissous de l'urine tient sans doute à leur diminution dans le sang et non à un arrêt au niveau du rein, car la densité et la concentration moléculaire du sang (Δs) sont toujours faibles. Et j'ai insisté sur l'importance de l'association de l'élimination massive du bleu et de la valeur de Δs inférieure au chiffre normal $-0,56$, comme caractérisant essentiellement la formule physiologique de cette variété de néphrites. Dans les formes lentes de celles-ci, cette formule se modific; au fur et à mesure qu'on assiste à la transformation symptomatique mentionnée plus haut, on voit les formules d'imperméabilité rénale se substituer à la précédente.

Un fait domine l'état physiologique dans ces néphrites, c'est la faible concentration du sang, la diminution de la crase sanguine, que Bard appelle dyscrasie par déperdition, et que j'ai désignée sous le terme de « méiocrasie ». Aussi ai-je attribué aux néphrites du premier groupe le nom de *néphrites méiocrasiques*.

Dans les néphrites dites *interstitielles chroniques*, la perméabilité rénale présente d'une manière constante une modalité opposée : l'épreuve du bleu montre la diminution de l'élimination plus ou moins accusée ; l'analyse chimique, la toxicité et la cryoscopie des urines témoignent toutes de la diminution de l'excrétion urinaire, et la composition du sang dénonce la cause rénale de cette diminution : car sa densité et sa concentration moléculaire sont plus élevées que normalement. L'élimination diminuée du bleu jointe à la valeur de Δs supérieure à $-0,56$ constituent la formule significative de l'imperméabilité rénale, qui se retrouve toujours, plus ou moins marquée, au cours de ces néphrites. La crase sanguine est donc caractérisée ici par un phénomène inverse de celui du groupe précédent ; la cryoscopie décèle un état de « pleiocrasie », et j'ai attribué à cette variété de néphrites le nom de *néphrites pleiocrasiques*.

Dans les *néphrites aiguës*, l'état de la perméabilité rénale est varia-

ble : à peine modifiée, dans les cas légers, bénins, elle est d'autant plus diminuée qu'il s'agit de cas plus intenses, plus graves. Toutes les méthodes d'exploration s'accordent à témoigner dans ce sens. Lorsque l'imperméabilité rénale est très accusée, elle entraîne la pleiocrasie.

ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE

De deux cas étudiés, l'un nous a paru caractérisé par une imperméabilité rénale légère, l'autre par une perméabilité normale. Il semble bien, en effet, d'après les travaux récents, que l'orthostatisme puisse s'observer aussi bien au cours d'albuminuries sans néphrite qu'au cours d'albuminuries avec néphrite.

POLYURIE NERVEUSE

Chez trois malades, nous avons noté la conservation de la perméabilité rénale, par la méthode de Claude et Balthazard, qui s'est montrée plus fidèle que les autres dans ce cas particulier.

REIN CARDIAQUE

Achard et Castaigne avaient noté, à l'aide de l'épreuve du bleu, la conservation de la perméabilité des reins atteints de congestion d'origine cardiaque. Nos recherches confirment cette notion par les donnécs de toutes les méthodes d'exploration associées. Aussi bien chez les cardio-artériels sans néphrite (myocardite chronique ou aortite chronique) que chez les mitraux, la perméabilité rénale est normale, au cours comme en dehors des périodes d'asystolie ; on n'observe pas ordinairement de pleiocrasie sanguine.

REIN DIABÉTIQUE

L'hyperglycémie et la glycosurie se traduisent par une élévation anormale du Δ sanguin et du Δ urinaire ; mais l'étude des rapports de ces deux valeurs comme l'application des autres méthodes d'exploration dévoilent la conservation de la perméabilité rénale, dans les cas de diabète simple, comme dans ceux de diabète avec albuminurie, et de coma diabétique, du moins d'après les faits que nous avons étudiés ; les lésions rénales du diabète, que nous y avons reconnues histologiquement, n'entraînent donc pas la diminution de la perméabilité rénale.

HÉMATOCHYLURIE TROPICALE

Dans un cas étudié avec Marcel Labbé, la perméabilité rénale nous est apparue normale.

NÉPHRITES DES URINAIRES

Les faits que nous avons pu étudier à la Clinique de Necker concernent d'anciens rétrécis ou prostatiques portant les lésions infectieuses du rein, connues depuis les travaux de mon maître, M. Albarran. Dans ces néphropathies, la perméabilité rénale m'a toujours paru diminuée ; mais la polyurie rétablit la suffisance de l'émonction rénale, et nous n'avons pas observé de pleiocrasie sanguine : le Δ du sang reste normal.

REIN POLYKYSTIQUE

Un cas, étudié à l'aide du bleu et des méthodes cryoscopiques, m'a montré les formules de l'imperméabilité rénale avec pléiocrasie sanguine. La physiologie pathologique, comme la symptomatologie, rapproche donc cette affection de la néphrite interstitielle chronique.

RÉTENTIONS RÉNALES ASEPTIQUES

Dans les petites rétentions par rein mobile, la perméabilité rénale m'a paru normale; dans les volumineuses uronéphroses au contraire, elle est diminuée.

RÉTENTIONS RÉNALES SEPTIQUES

Dans les pyonéphroses, la perméabilité rénale est toujours diminuée; elle l'est davantage, toutes choses égales d'ailleurs, que dans les uronéphroses; le bleu s'élimine avec retard, une intensité faible, et une durée raccourcie; la composition chimique comme la concentration moléculaire de l'urine attestent la diminution de la fonction sécrétrice du rein; mais le rein opposé supplée suffisamment à cette imperméabilité unilatérale; je n'ai pas constaté de pléiocrasie sanguine.

TUBERCULOSE RÉNALE INFILTRÉE

Dans cette forme de tuberculose rénale où le rein est partiellement détruit, on note en général une imperméabilité considérable; parfois le bleu ne passe plus du tout; la diminution de la perméabilité s'accuse même dans les cas initiaux.

CANCER DU REIN

Dans cette affection aussi la perméabilité rénale est diminuée.

Dans ces quatre dernières catégories d'affections (rétentions rénales aseptiques et septiques, tuberculose infiltrée, cancer) j'ai pu, en collaboration avec le professeur Albarran, déceler l'état de la perméabilité rénale en associant le cathétérisme urétéral aux méthodes d'exploration. Cette pratique nous a montré que, lorsque les lésions sont bilatérales, le trouble de la fonction se manifeste pour les deux reins; lorsqu'elles sont au contraire localisées à un seul rein, celui-ci seul accuse la diminution de la perméabilité; au contraire, le rein opposé présente une suractivité compensatrice : celle-ci se manifeste par la précocité, la prolongation, l'intensité et le polycyclisme de l'élimination du bleu et par la richesse de la composition de l'urine; en outre, on note que le rein lésé élimine le bleu et les matériaux de l'urine d'une manière continue, le rein opposé d'une manière discontinue. Il faut faire exception pour le cancer du rein, où il apparaît peu de différence dans le fonctionnement de chaque rein, sans doute en raison des lésions de néphrite diffuse du rein opposé au cancer, qu'a fait connaître M. Albarran.

SYMPTOMATOLOGIE GÉNÉRALE

De mes constatations physiologiques, j'ai déduit deux ordres de considérations : ayant relevé la série des symptômes rénaux qui expriment chaque modalité spéciale de la perméabilité rénale, j'ai pu reconnaître le déterminisme physiologique des symptômes rénaux et les grouper en familles naturelles, en syndromes, dont chacun répond à un trouble particulier de cette fonction. Ce sont les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale; j'ai pu ainsi préciser le sens et le champ de l'insuffisance rénale.

D'autre part, j'ai été amené à distinguer ce qui, dans le complexus

clinique des accidents dits urémiques, provient de l'insuffisance rénale et ce qui n'en provient pas. J'ai entrepris cette tâche en m'aidant surtout de la confrontation des diverses néphropathies, et en particulier des néphrites des urinaires. En effet, dans celles-ci comme dans le rein polykystique, la lésion étant locale, on peut aisément discerner les symptômes qui dépendent en propre de l'imperméabilité rénale, qu'elle détermine; tandis que, dans les néphropathies médicales, qui s'accompagnent de lésions de tout l'organisme, le trouble fonctionnel rénal se complique de l'insuffisance d'autres organes, dont les symptômes viennent donner leur note dans le complexus clinique.

Lee syndromee fonctionnels de la pathologie rénale.
(N° 46.)

Jusqu'à mes recherches, les auteurs n'avaient guère essayé de préciser le déterminisme physio-pathologique dea symptômes cliniques provoqués par les lésions du rein.

J'ai pu, au contraire, distinguer un syndrome d'imperméabilité rénale et un syndrome d'augmentation de la perméabilité rénale.

Cette conception n'a pas été acceptée généralement. Maia la tendance qu'elle manifestait a été reprise par d'autres auteurs, qui, suivant leur interprétation de la physiologie pathologique du rein, ont, sous des noms différents, adopté plus ou moins ma classification de la symptomatologie rénale.

La perméabilité rénale entraîne, par son exercice normal, un triple résultat : 1° débarrasser l'organisme des substances toxiquea qui l'encombrent;

2° Régler la pression du sang dans les vaisseaux, le rein pouvant être considéré comme un barrage jeté sur les voies de la circulation sanguine;

3° Régler la composition du sang; la sécrétion de l'urine est un des éléments du mécanisme régulateur de la constitution du sang, si bien étudié par Achard et Loeper.

Les phénomènes qui traduisent les viciations pathologiques de la perméabilité rénale portent sur les trois effets de cette fonction.

SYNDROME D'IMPERMÉABILITÉ RÉNALE

Lorsque la perméabilité rénale est diminuée, l'entrave de l'émonction de l'organisme se manifeste par l'apparition de phénomènes

toxémiques nombreux et variés. Un certain nombre d'entre eux ont été confondus jusqu'ici sous la désignation de *petits signes du brightisme*, qui rassemble des phénomènes très disparates, tels que la céphalée, les troubles visuels, le prurit, les crampes, le myosis; d'autres ont été considérés comme des accidents dits urémiques : tels la sécheresse de la langue, la stomatite, la dyspepsie gastro-intestinale, les dyspnées *sine materia*, les désordres nerveux divers.

Tous ces phénomènes doivent être réunis dans un seul groupe, sous le nom de syndrome toxique de l'imperméabilité rénale.

A ce syndrome vient s'en joindre un autre, qui traduit le trouble mécanique apporté par l'imperméabilité rénale à la régulation de la tension artérielle; il dérive entièrement de l'hypertension, qui règne nécessairement en amont du barrage rénal fermé.

Cette théorie de l'hypertension artérielle, considérée comme la conséquence mécanique de l'imperméabilité rénale, a été reprise par Ambard et Beaujard après mes travaux.

L'hypertension artérielle, ainsi provoquée, est l'origine de l'hypertrophie cardiaque, et par conséquent du bruit de galop. Elle engendre également d'autres petits phénomènes, confondus eux aussi dans le groupe classique des petits signes du brightisme; ce sont la polyurie, la pollakiurie, le doigt mort, la cryesthésie, les épistaxis. Toutes ces manifestations cliniques constituent le syndrome mécanique de l'imperméabilité rénale.

Enfin, le signe qui caractérise le trouble apporté à la régulation de la composition du sang n'est autre que l'élévation de la concentration moléculaire de cette humeur, la pléiocrasie. Elle engendre sans doute des désordres sur lesquels nous sommes encore insuffisamment informés.

SYNDROME D'AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ RÉNALE

Lorsque la perméabilité rénale est augmentée, les effets sont inverses de ceux que provoque l'imperméabilité.

Il n'existe pas de toxémie par rétention, puisque la dépuration urinaire n'est pas gênée. Au contraire, certaines substances, que le rein arrête dans les conditions physiologiques, le traversent, telles que les albumines du sang.

L'augmentation de la perméabilité rénale entraîne l'hypotension artérielle, et corrélativement l'oligurie.

Le fait capital ici est la méiocrasie, qui résulte de cet excès de perméabilité (*filtre percé* de Bard); elle s'accuse par la faible concen-

tration moléculaire du sang; en outre, elle entraîne un phénomène clinique important : l'œdème. En effet, il y a rupture d'équilibre osmotique entre les espaces interstitiels et le sang hypoconcentré; conformément aux lois de la tension osmotique, l'eau du sang est appelée vers le milieu hypertonique; l'œdème se produit. Telle est la théorie physique, osmotique, de l'œdème, que j'ai proposée.

Quoi qu'il en soit de la théorie, il est un fait, sur lequel j'ai insisté : c'est que l'œdème viscéral explique certains symptômes brightiques, cérébraux, pulmonaires, intestinaux, etc.; ceux-ci peuvent prendre le masque de symptômes toxiques, alors qu'il n'existe pas de toxémie; toxémie et œdèmes peuvent avoir mêmes expressions cliniques; mais il convient de discerner ces deux déterminismes physio-pathologiques, et de grouper en un syndrome particulier les désordres dus aux œdèmes viscéraux.

Cette conception a été acceptée par le professeur Widal, et par Castaigne. Celui-ci a désigné ce groupement sous le terme purement clinique de syndrome hydropigène. M. Widal, sous l'influence de sa théorie physio-pathologique de l'œdème, l'a appelé syndrome chlorurémique. De même, sous les noms de syndrome azotémique (Widal), de syndrome urémigène (Castaigne), nous retrouvons notre syndrome d'imperméabilité rénale,

Quelle que soit la valeur des théories et des dénominations, il n'en reste pas moins vrai que la classification physio-pathologique que j'ai proposée pour la séméiotique rénale a été acceptée dans les descriptions cliniques des auteurs.

L'insuffisance rénale et l'urémie.

(N° 20.)

J'ai insisté sur la nécessité de distinguer ces deux termes; le premier exprime un trouble fonctionnel; au second doit être réservé un sens clinique, le limitant à la désignation de phénomènes dont il convient de rechercher le mécanisme pathogénique complexe et encore obscur. En effet, j'ai montré que la doctrine classique n'est pas exacte, d'après laquelle l'urémie traduit la toxémie due à l'imperméabilité du rein, créée par toutes les lésions de l'organe.

Toutes les lésions du rein n'entraînent pas son imperméabilité, nous l'avons vu; tous les phénomènes dits urémiques ne sont pas d'ordre toxémique.

Enfin j'ai observé des malades présentant des phénomènes uré-

miques dont la perméabilité rénale, explerée par les différents procédés cennus actuellement, s'est montrée nermale eu exagérée; inversement, j'ai cemmuniqué des cas eù l'éliminatien urinaire était teut à fait insuffisante, sans que les malades seuffrissent de grands accidents urémiques.

De même il ne m'a pas paru exister un rapport prepertiennel constant entre l'intensité des phénemènes urémiques et la toxicité du sérum sanguin.

Ces netiens neuvelles ent été par la suite cenfirmées par divers auteurs.

Les phénemènes urémiques ne relèvent denc pas seulement de l'imperméabilité rénale : ils sent l'abeutissant des diverses insuffisances d'erganes, qui marquent les déserdres généraux prevoqués par les néphrites.

L'insuffisance rénale est caractérisée par une vieiatien en plus eu en meins, selen qu'existe l'imperméabilité rénale eu l'augmentatien de la perméabilité. Elle cemprend peut-être encore des phénemènes engendrés par les treubles de cette fenctien mystérieuse du rein, qui est désignée seus le nem de fenction interne. En teut cas, on voit cembien il importe de distinguer l'imperméabilité rénale, dent les limites physielogiques et cliniques sent bien tracées, de l'insuffisance rénale, dont le cadre est plus étendu et meins bien ajusté actuellement.

Quant aux phénemènes appelés urémiques, ils peuvent dépendre seit de la toxémie par imperméabilité rénale, seit d'œdèmes viscéraux, seit de troubles fenctiennels étrangers au rein, tels que l'insuffisance hépatique.

L'insnffisance hépatiqne et l'nrémie.

(Nos 20, 28.)

Il m'a paru intéressant de rechercher avec les techniques medernes la part qui revient au mauvais fenctiennement du foie dans le mécanisme des accidents dits urémiques, qui, je l'ai démentré, ne dérivent pas tous de l'insuffisance rénale.

Cette enquête deit perter sur les treubles fenctiennels et sur les lésions présentés par le foie au ceurs des néphropathies. Veyens d'abord les premiers.

Peur déterminer le rôle de l'insuffisance hépatique, dent l'appréciatien repese encore sur des méthedes incertaines, je me suis

contenté de rechercher dans quelques cas la présence de l'urobilinurie : ce phénomène existait dans les 7 cas de néphropathies avec urémie où je l'ai recherché; par contre, dans 4 cas d'affections rénales sans accidents urémiques, l'urobilinurie manquait.

Je me suis surtout adressé à l'anatomie pathologique et à l'expérimentation pour étudier la part du foie dans les affections du rein, car mes recherches empruntaient ainsi un terrain actuellement plus solide.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE GÉNÉRALES

Lésions du foie dans les affections du rein.

(Nos 28, 95, 99.)

Aux autopsies de sujets morts d'affections du rein, le foie apparaît toujours altéré. Ces lésions hépatiques sont surtout profondes chez les sujets qui ont succombé à des néphrites chroniques.

Ces altérations sont complexes et variables, comme le mécanisme qui préside à leur genèse; elles sont dues en effet soit à la même cause qui a provoqué les lésions du rein, soit à ces lésions mêmes, soit enfin à des causes étrangères.

Parmi ces altérations, il en est une que j'ai décrite avec Bigart sous le terme explicite de *sclérose embryonnaire intertrabéculaire diffuse*.

Nous l'avons contatée dans les pyonéphroses et les hydronéphroses expérimentales qui ont évolué un certain temps; chez l'homme, dans les atrophies lentes du rein, réalisées par les néphrites interstitielles médicales, par les néphrites des urinaires, où elle se présente d'une manière typique, enfin dans l'hydronéphrose. Toutes ces affections s'accompagnent d'une imperméabilité rénale lente; il paraît donc que cette sclérose jeune du foie, qui s'y retrouve toujours identique, en est la conséquence. Il s'y surajoute, suivant les cas, d'autres lésions qui sont sans doute sous la dépendance d'autres processus.

Pour faire la part de ce qui revient en propre au rein dans le déterminisme des lésions hépatiques, il fallait s'adresser à l'expérimentation.

Avec Lœderich, dont j'ai inspiré la thèse inaugurale sur ce sujet, nous avons entrepris une série de recherches expérimentales, qui ont porté sur 76 lapins ou cobayes; nous avons pratiqué des néphrectomies

doubles, des ligatures urétérales bilatérales, des néphrectomies et des ligatures urétérales unilatérales; avec un procédé particulier, dont je parlerai plus loin, nous avons créé des nécroses totales du rein ou des scléroses diffuses rénales à évolution lente, grâce à des cautérisations ignées du parenchyme, à l'injection de paraffine dans le bassinet, à l'injection interstitielle de substances irritantes ou caustiques. Ainsi avons-nous pu obtenir différents types d'altérations rénales, aiguës, subaiguës ou relativement chroniques, toutes pures, réalisant les diverses modalités de l'insuffisance rénale.

L'étude du foie de nos animaux nous a montré que les lésions de cet organe varient, en effet, suivant chacune de ces modalités; à cet égard, nous devons distinguer l'insuffisance rénale aiguë et complète, et l'insuffisance rénale partielle et prolongée.

La suppression brusque et absolue des fonctions rénales (insuffisance rénale aiguë) entraîne, au niveau du foie, un cortège lésionnel constant : ce sont la congestion, qui peut aller jusqu'à de petites hémorragies, — la leucocytose polynucléaire intra-capillaire, — enfin une vacuolisation spéciale des cellules, due à l'accumulation d'une graisse phosphorée, localisée surtout à la partie moyenne du lobule, les cellules des autres zones présentant un protoplasma condensé et homogène, au centre du lobule, ou au contraire un protoplasma granuleux, à la périphérie.

La suppression partielle des fonctions rénales (insuffisance rénale incomplète), quel que soit le procédé employé pour la réaliser, provoque des modifications, que nous avons encore déterminées par des injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'urine ou de poisons urinaires. C'est un état particulier de la cellule hépatique, que nous avons appelé *état clair*, qui est tantôt généralisé à tout le lobule, tantôt étendu à une portion, d'ailleurs variable, de celui-ci.

Nous avons attribué « l'état clair » de la cellule hépatique à sa surcharge glycogénique. Nous ne l'avons pas considéré comme une lésion, au sens propre du mot, mais comme la figure d'un état fonctionnel, que, parmi toutes les conditions propres à l'engendrer, l'insuffisance rénale incomplète détermine d'une manière constante.

Cet état clair a donné lieu à des discussions, qui nous semblent reposer sur un malentendu. Il est certain que les cellules hépatiques normales ont souvent un aspect clair, avec les réactifs ordinaires. Mais lorsque ces cellules sont gorgées de glycogène, elles se gonflent, se distendent, et c'est alors qu'elles revêtent l'aspect particulier que nous avons nommé état clair, et dont la signification est attestée par les réactifs spéciaux au glycogène. Cette interprétation, combattue

par MM. Gilbert et Jomier, est également celle d'Afanassiev, de Nattan-Larrier, de Ribadeau-Dumas, de Ménétrier et Rubens-Duval, d'Aubertin et Hébert.

L'insuffisance rénale incomplète provoque également dans le foie



Fig. 4. — Foie d'un lapin traité pendant deux mois par des injections intra-veineuses d'urine.
État clair des cellules périportales.

une sclérose, jeune, fibrillaire, périportale, avec capillarité, comparable à la sclérose embryonnaire précédemment rapportée.

Telles sont les modifications du foie que détermine l'insuffisance rénale expérimentale. Brusque et complète, elle cause la stase sanguine, la disparition du glycogène, la production de graisse. Lente et partielle, elle provoque la surcharge glycogénique et, dans les cas très prolongés, la sclérose.

Il semble qu'on puisse tenter une interprétation pathogénique de ces réactions hépatiques. On sait que les mutations du glycogène

hépatique sont parallèles aux variations du pouvoir antitoxique du foie. Or, ce sont, somme toute, les variations de la teneur en glycogène qui apparaissent comme les données les plus saisissantes de nos expériences. Surabondant lorsque l'insuffisance rénale est incomplète et prolongée, le glycogène disparaît lorsque l'insuffisance rénale est complète et rapide. Il semble donc que l'insuffisance rénale, par l'auto-intoxication qu'elle détermine, sollicite le pouvoir antitoxique du foie; celui-ci se manifeste par la surcharge des cellules en glycogène. Mais, lorsque l'intoxication est trop massive, l'activité du foie devient elle-même insuffisante. C'est alors peut-être que se produisent, avec la disparition du glycogène, des modifications des graisses de la cellule aboutissant à la formation de graisses phosphorées, de lécithines; on sait, en effet, que les lécithines sont douées de propriétés fixatrices pour certains poisons de l'organisme.

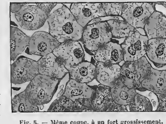


Fig. 5. — Même coupe, à un fort grossissement. Cellules hépatiques en état clair.

Les effets de l'auto-intoxication d'origine rénale se portent également sur la trame conjonctivo-vasculaire du foie : engendrant une forte hyperémie avec leucocytose dans l'intoxication aiguë, ils entraînent à la longue la sclérose lorsque l'intoxication est légère et durable.

Néphrites expérimentales par action locale sur le rein.

(N° 86.)

Pour étudier expérimentalement les effets sur l'organisme des altérations du rein, il paraît indispensable de créer des lésions de cet organe à l'aide de méthodes, qui n'influencent pas en même temps l'état des autres viscères de l'économie. La ligature des deux uretères, et surtout la néphrectomie double répondent à ce desideratum ; mais il s'agit là de méthodes brutales, qui entraînent rapidement la mort. Il peut être utile d'observer des lésions rénales pures mais lentes ; on

ne peut guère employer dans ce but les autres procédés expérimentaux, qui consistent à provoquer des néphrites toxiques ou infectieuses par voie sanguine, ou des néphrites infectieuses par voie urétérale. Ces altérations, dont l'intérêt provient de ce que leur pathogénie est calquée sur celle des mêmes lésions chez l'homme, ont, au point de vue spécial que nous envisageons, l'inconvénient majeur de pouvoir s'accompagner, de par leur déterminisme même, de lésions toxiques ou infectieuses de tout l'organisme.

Force est donc de trouver des procédés qui détruisent lentement le parenchyme rénal, tout en localisant strictement leur action à celui-ci. Avec Lœderich, j'en ai essayé un certain nombre, dont trois nous ont donné des résultats satisfaisants ; ce sont : l'injection de paraffine fondue dans le bassinet; les cautérisations ignées du parenchyme rénal ; les injections de substances toxiques ou caustiques dans ce parenchyme.

Le procédé de la paraffine réalise une sorte de néphrite interstitielle lithiasique ; la paraffine se conglomère dans le bassinet en fragments, autour desquels se déposent des cristaux d'urates; et les reins présentent une légère dilatation des tubes, avec lésions plus ou moins intenses de leur épithélium, mais surtout une sclérose intertubulaire d'autant plus prononcée que la survie est plus longue.

Avec la cautérisation ignée du parenchyme rénal, déjà employée par Castaigne et Rathery, nous avons réussi à provoquer des destructions partielles et lentes du rein par la diffusion d'une sclérose dans tout le parenchyme; cette altération est extrêmement marquée, associée à quelques lésions épithéliales plus ou moins intenses.

Les injections de substances toxiques ou caustiques dans le parenchyme rénal nous ont surtout donné des résultats avec le cantharidate de potasse et le chlorure de zinc. Le chlorure de zinc, injecté dans le rein, y détermine des lésions de sclérose diffuse, étendue, auxquelles les animaux résistent plus longtemps ; elles sont plus remarquables que celles que provoque l'injection des autres substances, que nous avons essayées.

L'ensemble de nos expériences démontre bien qu'il est possible de créer des néphrites scléreuses lentes, à l'état pur en quelque sorte, primitives et solitaires, par des procédés qui frappent le rein directement et exclusivement ; de tous, ceux qui nous ont donné les meilleurs résultats en ce sens sont les pointes de feu répétées et les injections de chlorure de zinc.

Ces lésions de sclérose rénale, si prononcées qu'elles soient, sont bien différentes de celles que la pathogénie nous révèle chez l'homme :

elles sont bien diffuses, étendues, associées à quelques lésions épithéliales; mais elles restent presque exclusivement péri-tubulaires : les glomérules sont peu atteints; la paroi propre des artères ne l'est jamais. Il y a là une différence histo-pathologique notable qui doit entraîner une différence physio-pathologique. Toutefois le fonctionnement du rein est certainement gravement troublé par ces profondes altérations, et il l'est d'une manière lente et isolée. Or, ce sont là les conditions que réclame le médecin, désireux d'étudier les conséquences sur l'organisme de ces troubles fonctionnels.

Cytotoxines rénales.

(N° 45.)

Un certain nombre d'auteurs ont invoqué le rôle de cytotoxines spécifiques dans la pathogénie de certaines lésions des reins, et ont prétendu en démontrer expérimentalement l'existence.

Avec le professeur Albarran, j'ai, par les trois procédés suivants, recherché l'existence de cytotoxines : *a*) en injectant à un animal de la substance rénale provenant d'un animal de même espèce ou d'une autre espèce; *b*) en injectant à un animal d'espèce A du sérum sanguin d'un animal d'espèce B, inoculé lui-même avec la substance rénale d'un animal d'espèce A; c) en liant un uretère d'un animal, ce qui amène la résorption de substance rénale, dont nous avons recherché les effets sur l'autre rein et sur des animaux inoculés avec le sang de l'animal ligaturé.

a) *Injection de substance rénale. Toxicité du parenchyme rénal.* — D'après nos expériences, la substance rénale est très toxique pour des animaux de même espèce et d'espèces différentes, notion bien défavorable à l'opothérapie rénale. Mais les poisons cellulaires ne limitent pas leur action aux reins des animaux inoculés et ne sont même pas plus actifs sur ces organes; cette action n'a d'ailleurs aucun caractère de spécificité. Chez les animaux auxquels on inocule de la pulpe rénale, on trouve dans le foie des lésions, analogues à celles du rein, de cytolyse protoplasmique.

b) *Lésions néphrotoxiques.* — La haute toxicité du parenchyme rénal rend très malaisée la préparation des animaux destinés à fournir un sérum néphrotoxique; ce sont les expériences cobaye-canard qui nous ont le mieux réussi.

Avec les sérums préparés de différentes manières, nous avons déterminé chez le cobaye l'albuminurie et la mort; l'importance des

lésions rénales est en relation avec la dose injectée ; mais elles ne nous ont paru présenter aucun caractère de spécificité ; le foie des cobayes offre des lésions de même ordre que le rein, conséquence de l'action toxique générale du sérum.

c) *Sang des animaux soumis à la ligature d'un uretère.* — Contrairement à l'expérience unique de Néfédieff, à celles de Castaigne et Rathery, nos expériences, extrêmement nombreuses, prouvent qu'on peut ligaturer un uretère à des chiens, lapins ou cobayes, et les conserver pendant plusieurs mois avec un état de santé parfaite. Une seule expérience nous a montré des lésions dans le rein opposé.

La conclusion générale de nos recherches est qu'elles ne démontrent nullement l'existence de cytotoxines rénales spécifiques, mais seulement la toxicité considérable du parenchyme rénal.

Nos résultats, opposés à ceux de Lindeman, de Castaigne et Rathery, ont été par la suite confirmés par Pearce et Jackson, Bierry, Pettit et Schaffer, enfin par notre élève Cawadias, qui, dans des recherches encore inédites, a apporté à nos conclusions l'appoint de la réaction de Bordet-Gengou.

DIAGNOSTIC

Valeur clinique des méthodes d'exploration de la perméabilité rénale.

(N° 52.)

Dans mes différentes publications, j'ai insisté sur ce fait, déjà mis en lumière pour l'épreuve du bleu par Achard et Castaigne, que ces méthodes ne renseignent que sur l'état fonctionnel du rein, non sur son état anatomique.

En outre, de ce que j'ai démontré que certaines lésions du rein n'entraînent pas son imperméabilité, il résulte que la constatation d'une perméabilité normale n'implique pas la notion de rein sain, n'écarte pas le diagnostic de néphrite. Celui-ci doit, avant tout, être basé sur les symptômes cliniques.

Par contre, la constatation d'une diminution de la perméabilité rénale peut parfois être précieuse pour déceler des lésions latentes du rein, lorsque cet état fonctionnel n'a pas encore suscité les signes cliniques qui en dérivent. Il en est ainsi chez les saturnins.

La connaissance de l'imperméabilité rénale des néphrites interstitielles permet le diagnostic avec les cardiopathies souvent difficiles

par la seule clinique : ici le rein en effet est perméable. Dans des cas que j'ai publiés, la clinique apportait le diagnostic de cardiopathie; les méthodes d'exploration, dénonçant des reins moins perméables, permirent de reconnaître une néphrite interstitielle, vérifiée à l'autopsie.

Dans les affections unilatérales des reins, nous nous sommes attaché, avec M. Albarran, à montrer que la séparation des urines de chaque rein est indispensable pour le diagnostic; quelle que soit la méthode d'exploration de la perméabilité qui lui est associée, seule la séparation renseigne sur la réalité de l'unilatéralité de la lésion, sur la valeur fonctionnelle du rein lésé, sur celle du rein opposé, tous renseignements qui contribuent à poser l'indication chirurgicale.

Valeur clinique de l'examen cytoecopique des nrines.
(N° 45.)

L'examen cytoscopique de l'urine comprend la recherche des éléments cellulaires ou d'origine cellulaire contenus dans ce liquide.

La technique comporte d'abord la centrifugation, puis l'examen du dépôt. Celui-ci se fait, sans coloration, entre lame et lamelle, car les procédés de fixation et coloration habituels détruisent les éléments urinaires.

Cependant l'examen direct a un inconvénient : il ne permet pas d'étudier la nature des noyaux des leucocytes, puisque ceux-ci restent invisibles.

Aussi avons-nous indiqué un procédé particulier de coloration, qui consiste à déposer une goutte de bleu de méthylène sur le bord de la lamelle qui recouvre le dépôt urinaire. Le bleu s'insinue sous la lamelle et colore sans fixation les noyaux de toutes les cellules, qu'on peut ainsi étudier. Mais il est indispensable de procéder toujours conjointement à l'examen direct, car ce mode de coloration introduit parfois des causes d'erreur : il colore en bleu, d'une manière massive, les noyaux de certaines cellules épithéliales qui prennent alors un aspect voisin de celui des leucocytes mononucléaires; c'est l'examen sans coloration qui permet dans ces cas d'attribuer leur véritable signification à ces noyaux et à ces cellules.

Les éléments cellulaires qu'on trouve dans l'urine se ramènent à quatre espèces, ce sont : 1° les cylindres ; 2° des cellules provenant de l'épithélium de revêtement des voies urinaires; 3° des cellules du sang ou du pus ; 4° des cellules étrangères à ces quatre catégories.

Cylindres. — L'étude des cylindres a été l'occasion de controverses sans nombre portant sur leur nature, leur origine, leur signification; laissant toute discussion théorique, je me suis occupé seulement des renseignements qu'ils peuvent fournir au médecin.

A ce point de vue, on peut classer les cylindres, rencontrés dans les urines pathologiques, en plusieurs espèces.

a) Certains cylindres, dits *épithéliaux*, sont constitués par l'agglomérat de cellules épithéliales, à protoplasma clair, à noyau bien dessiné, accolées les unes aux autres et semblant réunies par une substance qui leur sert de soutien; ces cellules présentent les caractéres morphologiques de celles qui tapissent les tubes collecteurs du rein; elles naissent de la desquamation de l'épithélium de ces tubes.

b) A côté de ces cylindres il nous faut ranger des cylindres dits *cylindroïdes muqueux de Rovida*; ils sont ordinairement d'un calibre plus faible que les autres, un peu longs et grêles, pâles et transparents; leurs réactions montrent qu'ils sont constitués par du mucus.

Ces deux variétés de cylindres, dont l'origine est dans les tubes collecteurs, se rencontrent lorsqu'il existe un catarrhe desquamatif des derniéres voies excrétrices du rein. Elles n'indiquent donc rien concernant l'état des voies supérieures. Et même les cylindroïdes muqueux peuvent se rencontrer sans grande altération des tubes de Bellini; c'est ainsi que leur présence a été signalée chez des ictériques sans lésions rénales.

c) Plus importants à connaître sont les *cylindres granuleux*. Ce sont des formations d'un assez fort calibre, à contours nets, et dont le contenu est formé de granulations inégales, qui lui donnent une couleur plus ou moins sombre. Ces granulations viennent de la désintégration des cellules épithéliales : ce sont des débris de cellules détruites, agglomérés par une substance exsudée dans le tube urinifére.

d) Il faut en rapprocher les cylindres dits *colloïdes* ou *cireux*. Ils sont réfringents, de contours nets et irréguliers, de couleur brunâtre ou un peu jaunâtre, ne se dissociant pas dans l'eau pure; Cornil a démontré formellement qu'ils sont produits par une sécrétion des cellules des tubes de Heidenhain : ils se forment aux dépens des boules protéiques qu'excrètent ces cellules sous l'influence de l'inflammation.

Ces deux variétés de cylindres, cylindres granuleux et cylindres cireux ou colloïdes, doivent être rapprochées : en effet ils sont issus de l'inflammation des portions sécrétrices (tubes de Heidenhain) des tubes urinifères, comme les deux variétés précédentes, cylindres

épithéliaux et muqueux, naissaient du catarrhe des portions excrétrices (tubes collecteurs de Bellini).

De fait, on ne les rencontre que lorsqu'il existe une lésion inflammatoire assez profonde du rein ; leur présence indique un état pathologique des tubes de Heidenhain. Mais on ne les rencontre pas souvent ; à cet égard, les cylindres granuleux, plus fréquents, sont d'une ressource plus précieuse que les cylindres cireux. On les trouve dans les urines rendues par des individus atteints d'affections chirurgicales destructives, même partielles, du rein : hydronéphrose, tuberculose, cancer. Le médecin les voit également dans les urines des néphrites épithéliales ; c'est là surtout qu'on a noté aussi la présence des cylindres colloïdes.

Mais il faut bien savoir que ces diverses affections peuvent se développer sans s'accompagner de cylindrurie, et qu'à côté d'elles il est une autre affection profonde et grave du rein, la néphrite interstitielle, au cours de laquelle on ne rencontre presque jamais de cylindres. Quant à la dégénérescence amyloïde, elle se manifeste, d'après certains auteurs, par des cylindres colloïdes présentant les réactions histo-chimiques ordinaires de cette dégénérescence ; il ne nous a pas été donné de vérifier ce fait.

e) Restent deux variétés de cylindres qui sont formés non de matière issue de la paroi du tube urinifère, mais bien du contenu même de ce tube, dans certains cas pathologiques : ce sont les cylindres hématiques et les cylindres hyalins.

Les *cylindres hématiques*, comme leur nom l'indique, sont composés de globules rouges du sang réunis et accolés; ils sont de tous les plus reconnaissables. Leur présence n'apporte en général pas un grand secours au diagnostic, car elle n'a pas d'autre signification que celle des hématies elles-mêmes; elle localise seulement l'hématurie au niveau du rein, mais ne peut indiquer la cause de cette hématurie : toutes les hématuries rénales peuvent en effet s'accompagner de cylindres hématiques.

Enfin, les *cylindres hyalins* sont constitués par de l'albumine coagulée ; ils se forment parfois lorsque le rein laisse passer une urine albumineuse, et leur signification par conséquent n'est pas plus étendue que celle de l'albuminurie, à laquelle leur présence n'ajoute rien.

Cellules de l'épithélium des voies urinaires. — En dépit de la difficulté de reconnaître l'origine des différentes cellules épithéliales qu'on peut rencontrer dans l'urine, j'ai proposé de distinguer les types cellulaires suivants :

D'abord, de larges cellules à contours polygonaux, aplaties ou parfois partiellement repliées sur elles-mêmes, à protoplasma clair et finement granuleux, à noyau très net; ce sont des cellules pavimenteuses, qui appartiennent à la muqueuse des voies urinaires inférieures; les plus larges proviennent souvent du vagin; les autres, de l'urèthre ou de la vessie.

Une autre variété comprend des cellules de dimensions moyennes; les unes sont polymorphes, irrégulières, cylindro-coniques, souvent en raquettes; les autres sont rondes ou arrondies, avec un beau noyau vésiculeux et un protoplasma plus ou moins abondant. C'est de ces cellules dont on ne peut dire si elles proviennent du bassinet, de l'uretère ou de la vessie: les cellules rondes m'ont paru être souvent en rapport avec une desquamation pyélique; c'est presque exclusivement ces cellules que contient la première urine ramenée par une sonde urétérale; et, associées aux leucocytes, à l'exclusion de tout autre élément épithélial, elles m'ont semblé indiquer une suppuration du bassinet; elles peuvent cependant se trouver, à côté de leucocytes, dans les suppurations vésicales; mais alors elles coexistent avec d'autres cellules, plus polymorphes et plus inégales, n'ayant pas l'aspect régulier et les dimensions constantes de ces cellules rondes particulières. Ces dimensions sont à peine supérieures à celles d'un leucocyte; à l'examen directon les distingue facilement des leucocytes par la netteté de leur noyau; mais, par la coloration sans fixation, ce noyau se colore, et ces cellules ressemblent alors à un leucocyto mononucléaire; la couche protoplasmique périnucléaire est seulement plus considérable que dans les lymphocytes; cependant, comme il n'y a là que des différences de degré et variables d'un cas à l'autre, on conçoit que parfois la distinction soit malaisée et que la confusion ait été faite.

La troisième variété réunit des cellules de dimensions plus petites, et de formes différentes; elles sont ordinairement cylindriques ou cylindro-coniques, à protoplasma granuleux et noyau bien dessiné. Elles proviennent des tubes urinifères et sont en rapport avec une altération rénale. Elles s'accompagnent en général de cylindres, cellulaires ou granuleux, et la coexistence de ces deux sortes d'éléments vient consolider leur signification. On les rencontre plutôt dans les néphropathies d'ordre chirurgical que dans les néphrites médicales. Mais, lorsqu'il n'existe pas de cylindrurie concomitante, l'interprétation devient hésitante; en effet, tous les intermédiaires existent entre les petites cellules et les cellules moyennes, précédemment étudiées, et dont la provenance est autre; aucun caractère important ne permet

de les différencier; il en résulte qu'en l'absence de cylindres, et surtout en présence d'autres éléments épithéliaux, on sera souvent bien embarrassé pour localiser l'origine de ces petites cellules cylindriques.

Les cellules épithéliales sont constantes dans les cystites, où l'on trouve le polymorphisme cellulaire le plus marqué. Dans les pyélites, les hydronéphroses et les pyonéphroses, on trouve surtout les cellules moyennes, rondes, qui se mêlent aux leucocytes. Leur présence m'a été parfois utile pour localiser au rein une tuberculose urinaire, reconnue par la présence du bacille de Koch dans des urines purulentes.

Dans les néphrites médicales, la présence de cellules épithéliales joue un rôle insignifiant; on les rencontre rarement; lorsqu'elles existent, elles accompagnent ordinairement la cylindrurie, et possèdent la même valeur.

Globules rouges du sang. — La présence des hématies ne fait le plus souvent que confirmer le diagnostic d'hématurie.

Leucocytes. — Il faut distinguer les cas où le petit nombre des leucocytes ne s'écarte pas de l'état normal, de ceux où leur proportion par rapport aux hématies dénonce leur origine sanguine, de ceux enfin où leur abondance atteste la présence de pus.

Il ne m'a pas été possible de trouver des formules leucocytaires pour les pus urinaires de diverses origines; mais j'ai montré qu'on peut facilement confondre les leucocytes dans l'urine avec certaines cellules épithéliales rondes, à gros noyau. Que la suppuration soit rénale, pyélique, ou vésicale; qu'elle soit tuberculeuse ou non tuberculeuse, la leucocyturie se présente au microscope de manière sensiblement identique.

PRONOSTIC

(Nos 20, 51, 52.)

Des différences que j'ai trouvées dans l'état des fonctions du rein au cours des diverses affections de cet organe, de la conservation de la perméabilité rénale coexistant avec des lésions graves du rein, il résulte ce fait de la plus haute importance pratique et sur lequel j'ai insisté, que le pronostic des affections du rein ne doit pas être basé *exclusivement* sur l'état de la perméabilité rénale.

Pour établir le pronostic d'une lésion rénale, on s'est successivement inspiré du taux de l'albuminurie, de la diminution de

l'urée des urines, de la diminution de la toxicité urinaire, du défaut d'élimination du bleu de méthylène, des formules cryoscopiques de l'insuffisance urinaire. J'ai montré que des états graves, présentant des signes cliniques urémiques, pouvaient coïncider avec une urine très toxique, et éliminant le bleu d'une manière normale ou exagérée, et qu'inversement des néphrites très bien tolérées pouvaient montrer une perméabilité très diminuée aux épreuves cryoscopiques comme aux autres.

Par conséquent, il y a lieu de ne plus établir d'équation entre l'état de la perméabilité rénale et la gravité d'une affection rénale; l'état de la perméabilité rénale n'est qu'un des éléments destinés à asseoir le pronostic, et non pas le seul. Les signes cliniques sont peut-être à ce point de vue plus importants à considérer que les résultats des méthodes d'exploration.

THÉRAPEUTIQUE

(Nos 20, 52.)

Mes recherches physio-pathologiques conduisaient à penser qu'il faut distinguer entre les néphrites dans la mise en œuvre des procédés thérapeutiques; les médications dépuratives (au sens large du mot) doivent surtout être employées lorsque existe le syndrome d'imperméabilité.

En outre, dans les néphrites à perméabilité conservée, la contre-indication de certains médicaments toxiques devient moins formelle; ainsi en est-il du mercure pour les néphrites syphilitiques secondaires. qui gardent une perméabilité normale ou augmentée.

PATHOLOGIE SPÉCIALE DU REIN

Néphrites brightiques.

J'ai déjà défini les faits rangés dans ce groupe (p. 31).

Classification physiologique des néphrites brightiques chroniques.

(Nos 20, 51.)

On sait que les auteurs, qui avaient jusqu'ici classé les néphrites chroniques, s'étaient partagés en unicistes, d'après lesquels les diffé-

rents cas ressortissent aux variétés évolutives d'une seule et même affection, le mal de Bright; et en dualistes, qui distinguent pour les opposer l'une à l'autre deux entités morbides, la néphrite parenchymateuse ou épithéliale et la néphrite interstitielle. Les anatomo-pathologistes s'élevèrent contre la légitimité de cette séparation, ainsi que certains cliniciens, qui, les uns, décrivirent des néphrites mixtes (Dieulafoy, Rendu), les autres rangèrent les néphrites selon leur évolution (Brault).

J'ai montré que la physiologie pathologique rend compte de l'évolution des néphrites et justifie la conception dualiste classique. En effet, elle distingue et explique les mêmes cas, qui avaient été déjà séparés par leurs seuls symptômes cliniques.

J'ai résumé plus haut les recherches, par lesquelles j'ai établi le dualisme physiologique qui oppose les néphrites dites épithéliales chroniques aux néphrites dites interstitielles chroniques.

Si ces formes cliniques se distinguent par une physiologie pathologique particulière, c'est que les symptômes ne font qu'exprimer les troubles fonctionnels. En effet, si, comme je l'ai fait, on édifie *a priori* les syndromes fonctionnels rénaux, on voit qu'ils s'adaptent parfaitement à la description clinique classique de chacune des deux variétés de néphrites, que caractérise la modalité fonctionnelle à laquelle chacun d'eux répond.

Ainsi donc la physiologie pathologique et la clinique se fortifient l'une par l'autre, et aboutissent à la conception dualiste.

J'ai discuté les objections qui ont été soulevées contre elle. Il faut écarter l'objection des anatomo-pathologistes, suivant laquelle il existe des lésions interstitielles et des lésions épithéliales dans l'un et l'autre groupe, puisque nous n'attribuons à ce groupement qu'un sens clinique, en dépit de ses apparences nominales. Aussi y aurait-il avantage à substituer aux dénominations actuelles celles que j'ai proposées de néphrites méiocrasiques et néphrites pléiocrasiques.

Les cliniciens ont protesté contre l'étroitesse du dualisme en apportant des faits de « néphrite mixte ». En réalité, ceux-ci appartiennent toujours à l'une ou l'autre variété de néphrite chronique, et on peut la reconnaître à la condition de tenir compte non seulement des symptômes, mais de l'évolution de chaque cas particulier.

En effet, j'ai insisté sur ce fait que, lorsque la néphrite épithéliale chronique, évoluant lentement, passe à son stade d'imperméabilité rénale, elle présente alors un mélange de symptômes qui peut prêter à confusion ; la chronologie des accidents identifie leur type générique.

De même, dans la néphrite interstitielle, il arrive un moment où l'appareil cardio-artériel cède au surmenage qui lui est imposé par l'imperméabilité rénale; des phénomènes asystoliques (œdème, oligurie, albuminurie) surviennent alors, dont l'apparence objective rappelle certains symptômes de la néphrite épithéliale. L'analyse physiologique des symptômes, la considération de leur succession et leur évolution évitent les confusions et ne laissent rien du groupe artificiel des néphrites mixtes, dont la description a été fournie par ces cas complexes.

Il n'est pas jusqu'aux néphrites aiguës qui n'aient été parfois appelées néphrites épithéliales, en raison d'apparences séméiotiques.

Enfin, au nom de la physiologie pathologique, diverses objections ont été également élevées ; on a rapporté des cas qui feraient exception aux règles physiologiques que j'ai formulées (Castaigne, Chauffard, Claude et Balthazard). J'ai montré que ces cas relèvent des confusions que nous venons d'indiquer. Claude et ses élèves Burthe et Moog d'une part, Lindemann de l'autre, ont indiqué un dualisme physiologique opposé au nôtre : la perméabilité rénale resterait longtemps normale dans la néphrite interstitielle ; elle serait d'emblée diminuée dans la néphrite épithéliale ; nous avons découvert la raison de cette divergence d'opinions dans la technique employée par ces auteurs, qui n'utilisent qu'une seule méthode cryoscopique.

Enfin, la théorie de Widal, qui attribue les œdèmes néphritiques à la rétention des chlorures par imperméabilité rénale, semble controuver également notre conception physiologique des néphrites épithéliales; j'ai montré que les faits actuellement connus ne prouvent complètement ni que l'œdème soit dû à la rétention chlorurée (il existe dans les néphrites et hors d'elles des rétentions chlorurées sèches), ni que la rétention chlorurée soit due à l'imperméabilité rénale (il existe des rétentions chlorurées avec œdèmes sans lésions rénales).

Les beaux travaux du professeur Widal, qui ont mis en lumière l'importance pratique, incontestable, de la déchlorurstion thérapeutique, sont susceptibles d'une autre interprétation des phénomènes pathogéniques. D'après celle-ci, la rétention chlorurée est consécutive à l'appel d'eau dans les tissus, et non à l'imperméabilité rénale. Le sel joue le rôle secondaire dans la production de l'œdème, ce qui ne l'empêche pas de jouer un rôle primordial dans la cure de ce phénomène. Quant à l'appel d'eau, il s'explique par la théorie de l'œdème, telle que je l'ai défendue, et exposée plus haut.

Enfin, notre conception est fortifiée par les travaux remarquables

de Strauss (de Berlin), dont les données, sinon l'interprétation, sont conformes aux nôtres.

Les recherches de Gilbert et Herscher sur la cholémie dans les néphrites ont également confirmé notre conception physio-pathologique.

Étiologie

(N[os] 11, 26, 67, 84, 102.)

NÉPHRITE PAR AUTO-INTOXICATION

J'ai rapporté une observation qui montre le rôle de l'auto-intoxication dans la pathogénie de certaines néphrites. Il s'agit d'une néphrite du type épithélial chronique, dont rien ne peut expliquer la genèse, si ce n'est l'auto-intoxication, dénoncée par d'autres manifestations et par l'urologie.

NÉPHRITE ÉPITHÉLIALE DES TUBERCULEUX

J'ai, avec le professeur Landouzy, soutenu que la cause la plus fréquente de la néphrite épithéliale chronique est la tuberculose. N'attribuant à ce terme qu'un sens clinique, nous ne distrayons pas des faits qu'il désigne le rein amyloïde, dont quelques auteurs font une classe à part qui absorberait même entièrement, d'après Brault, les faits imputés à tort à la néphrite épithéliale. En réalité, il existe des néphrites épithéliales sans amylose, et il n'existe pas de reins amyloïdes sans lésions épithéliales; l'amylose n'est qu'une lésion contingente et inconstante parmi celles que provoque la tuberculose au niveau du rein, et elle ne se traduit par aucun signe caractéristique dans le cortège symptomatique dû à l'ensemble de ces altérations, et qui est celui des néphrites méiocrasiques.

Mes recherches paraissent établir définitivement l'existence et l'autonomie de la néphrite épithéliale chronique; déjà dégagée par les auteurs classiques dans ses symptômes et son évolution, je l'ai fortifiée de caractères physio-pathologiques propres et d'une étiologie spéciale, et cette conception a été confirmée par des observations ultérieures d'autres auteurs.

NÉPHRITES AIGUËS D'ORIGINE AMYGDALIENNE.

J'ai insisté sur la fréquence des néphrites aiguës consécutives à une angine simple. Souvent attribuées *a priori*, sans preuves, à la scarlatine, ces néphrites, déjà signalées par le professeur Landouzy, relèvent d'une infection légère, à porte d'entrée amygdalienne. Elles offrent deux caractères particuliers : le symptôme hématurie, et une évolution bénigne.

L'hématurie s'est montrée constante dans les faits que j'ai observés; elle fait place ensuite à l'albuminurie.

L'évolution est bénigne; la guérison termine toujours la maladie, après un temps plus ou moins long.

Thérapeutique chirurgicale. Décapeulation rénale.

(N° 51.)

On sait que la décapsulation du rein a été proposée pour combattre les accidents des néphrites.

Avec le professeur Albarran, j'ai constaté, sur des lapins décapsulés depuis quelques jours à six mois, la néoformation autour du rein décortiqué d'une nouvelle capsule plus épaisse que la première, peu vascularisée, et sans altérations des tubes rénaux ni modifications fonctionnelles.

Nous en avons conclu que la libération par la décapsulation d'un rein congestionné ne peut être qu'éphémère, ce qui explique les résultats en général peu satisfaisants de cette opération.

Tuberculose du rein.

(N°s 26, 49, 50, 58, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 72, 80, 81, 83, 84, 85, 94, 104, 106, 107.)

Il était classique jusqu'à ces derniers temps d'introduire dans l'histoire de la tuberculose du rein une distinction capitale : on séparait et opposait les tubercules du rein, lésion spécifique, d'origine bacillaire, et les néphrites tuberculeuses, lésion non spécifique, d'origine toxique.

Cette doctrine, mes travaux, ainsi que ceux de A. Joussel, en ont

fait justice ; aussi bien paraît-elle abandonnée dans les descriptions didactiques les plus récentes.

Je résumerai ici les faits nouveaux que mes recherches ont apportés : 1° sur la tuberculose rénale expérimentale ; 2° sur la tuberculose rénale humaine, — et d'où se dégagent les conclusions qui ont transformé ce chapitre de pathologie.

Tubarculose rénala expérimentala.

Mes recherches expérimentales ont été poursuivies et publiées en collaboration avec le Dr Salomon, dont la thèse inaugurale en a rapporté la première partie.

Lésions provoquées par le bacille de Koch. — Les expériences de Cayla, Durand-Fardel, Hanau, Vigneron, Albarran, Rovsing, Hansen, du Pasquier, Borrel, avaient, avant nous, réalisé la reproduction de tubercules rénaux.

Mais ces auteurs n'avaient pas précisé le déterminisme de la tuberculisation du rein par les diverses voies d'accès de l'organe au bacille de Koch ; en outre, ils s'étaient contentés de rechercher et de noter les tubercules rénaux, sans s'inquiéter de l'existence d'autres lésions ; c'est ce qui explique le nombre de leurs expériences négatives.

Celles que nous avons entreprises, en inoculant la bacille dans les différentes voies de l'infection rénale, ont au contraire abouti à cette constatation nouvelle que la bacillisation du rein est presque constante, mais que les lésions provoquées par le bacille y sont variables et complexes.

Les follicules typiques sont rares ; le plus souvent, les cellules géantes font défaut, et il s'agit de nodules purement épithélioïdes. Mais ce n'est pas tout. D'autres productions nodulaires s'éloignent complètement des formations folliculaires : analogues aux nodules infectieux communs, elles ne comprennent que des cellules lympho-conjonctives, dont seule la présence du bacille de Koch atteste la nature tuberculeuse.

D'autres lésions, dues aux bacilles, encore bien plus intéressantes, ne sont nullement nodulaires : c'est l'infiltration de lymphocytes non agminés, représentant le stade initial de la sclérose rénale, dont on peut voir dans certains cas des stades plus avancés, avec production de fibrilles ; ce sont enfin des altérations dégénératives des épithéliums tubulaires avec production de cylindres.

Comme on le voit, le bacille de Koch, au niveau du rein, ne pro-

voque pas seulement des follicules typiques ou atypiques, il cause encore une série de lésions épithéliales et interstitielles non folliculaires, qui sont semblables anatomiquement à celles des néphrites infectieuses. Cette constatation, dont la portée dépasse les faits qu'elle consigne, ruine l'opposition classique entre les néphrites tuberculeuses et les tubercules rénaux, puisque, dans nos expériences, non seulement les deux catégories de lésions sont subordonnées à la même cause, l'activité du bacille, mais encore elles coexistent sur le même rein, soumis aux mêmes conditions expérimentales, s'y développent côte à côte, et témoignent de leur parenté par l'existence de tous les intermédiaires entre les types extrêmes.

Formes anatomiques. — La disposition de ces altérations complexes diffère suivant la voie d'apport du bacille au rein.

a) *Formes hématogènes.* — Nous en avons décrit deux variétés, selon que le bacille est injecté dans les artères ou dans les veines.

Le bacille de Koch inoculé dans les voies artérielles de chiens et de lapins (cœur ou carotide) provoque dans le rein des lésions que nous avons appelées *néphrite tuberculeuse folliculaire*, parce qu'elles comprennent associés des tubercules folliculaires, péri-artériels et périglomérulaires, et des lésions non folliculaires, dégénérescences épithéliales, infiltration lymphocytique interstitielle diffuse ou nodulaire, sclérose jeune.

Inoculé dans les veines, le bacille réalise des lésions du même type, mais bien plus discrètes; on peut cependant les rendre plus étendues en irritant le rein par la cantharide.

Borrel a prétendu distinguer par leur siège les tubercules d'origine artérielle des tubercules d'origine veineuse : les premiers se développeraient, primitivement, autour de glomérules, dans la substance corticale, exclusivement; les seconds, dans les gaines lymphatiques périvasculaires, dans les deux substances corticale et médullaire, tubercules de généralisation granulique. Nous ne pouvons souscrire à cette division : d'après nos expériences, les deux modes d'inoculation aboutissent aux mêmes lésions, folliculaires et non folliculaires, dans les deux substances du rein, autour des glomérules comme autour des artères, mais elles sont beaucoup plus étendues avec l'inoculation artérielle qu'avec l'inoculation veineuse; et cela nous semble tenir au nombre des bacilles qui parviennent au rein, beaucoup plus grand dans le premier cas que dans le second.

b) *Forme lymphogène.* — Par l'inoculation sous-cutanée ou péritonéale, nous avons réalisé une altération différente du rein, constituée essentiellement par une réaction diffuse du tissu conjonctif péricana-

PLANCHE II

Lésions du rein causées par le bacille tuberculeux.

Fig. 1. — *Injection intra-veineuse de bacilles de Koch chez un lapin.*
Infiltration embryonnaire périvasculaire, irradiant autour des tubes.

Fig. 2. — *Injection intra-pyélique de bacilles, avec ligature urétérale chez un lapin.*
Pyonéphrose tuberculeuse; Sclérose interstitielle et nodules péritubulaires.

Fig. 3. — *Injection péritonéale de bacilles chez un cobaye.*
Sclérose embryonnaire interstitielle avec bacilles de Koch.

Fig. 4. — *Injection intra-veineuse de bacilles de Koch chez un lapin.*
Nodule épithélioïde périglomérulaire.

Fig. 1.

Fig. 2

Fig. 3.

Fig. 4.

Appel, del.

Imp. L. Lafontaine Paris

V. Roussel, lith.

Masson et Cie, Editeurs

liculaire avec issue de leucocytes hors des voies lymphatiques, sans tendance à la formation d'agglomérats cellulaires; cette *néphrite interstitielle tuberculeuse*, dont les lésions contiennent quelques bacilles, peut exister à l'état pur, ou être mêlée de quelques rares follicules épithélioïdes; les vaisseaux sanguins sont indemnes; la lésion péritubulaire est étendue aux deux substances de l'organe.

En raison de ce siège péritubulaire, nous avons supposé que le bacille emprunte ici les voies lymphatiques pour envahir le rein; à coup sûr, les lésions obtenues par l'inoculation péritonéale ou sous-cutanée sont spéciales à ce procédé, et diffèrent notablement de celles que provoque l'inoculation sanguine.

c) *Forme ascendante.* — La tuberculisation du rein par l'inoculation canaliculaire a fait l'objet de discussions. Nos expériences démontrent et précisent les conditions expérimentales très particulières qu'elle exige.

Injecté dans l'uretère ou la vessie, le bacille de Koch ne provoque pas de lésions rénales; si on lie l'uretère au-dessous du point inoculé, on obtient deux types, différents suivant les cas : tantôt une pyonéphrose tuberculeuse, tantôt un abcès froid du bassinet; mais, lorsque cette dernière lésion est très ancienne, il se fait secondairement une ascension bacillaire, qui se traduit par quelques formations folliculaires dans le rein.

Dans cette série d'expériences sur la tuberculose des reins, nous avons toujours étudié les deux organes; nous avons noté que, dans les formes ascendantes, le rein opposé reste sain; nous n'y avons vu ni lésions tuberculo-toxiques, ni lésions cytotoxiques, ni lésions de généralisation bacillaire. Au contraire, dans les formes descendantes, les deux reins ont toujours été frappés d'une manière sensiblement égale; nous n'avons jamais relevé de lésions unilatérales.

d) Nous avons fait également l'étude expérimentale des *rétentions rénales tuberculeuses*. En effet, la pathogénie de l'uronéphrose et de la pyonéphrose tuberculeuses, chez l'homme, n'est pas encore élucidée.

Le procédé que nous avons mis en œuvre consiste à associer la ligature urétérale à l'inoculation du bacille de Koch, soit dans les vaisseaux sanguins, soit dans le bassinet.

La fixation du bacille sur un rein ligaturé fait tantôt une pyonéphrose, tantôt une uronéphrose. Nous avons étudié les lésions caractéristiques de chacune de ces altérations, et nous avons vu que les

pyonéphroses ne présentent pas de différences suivant leur origine ascendante ou descendante.

Les caractères qui séparent l'uronéphrose tuberculeuse de la pyonéphrose tuberculeuse tiennent à ce que, dans le second cas, les lésions, toujours folliculaires, étendues, et caséeuses, versent par leur ramollissement une matière tuberculeuse dans le bassinet, tandis que dans le premier cas les lésions, folliculaires ou non, sont toujours



Fig. 6. — Pyonéphrose tuberculeuse expérimentale.
Lapin — Ligature urétérale et inoculation intra-cardiaque de bacilles.

discrètes et fermées. Cette différence nous a paru relever du nombre des bacilles opérants.

Mais, dans tous les cas, l'obstacle urétéral est indispensable. Jamais nous n'avons obtenu de poches de rétention rénale par infection descendante ou ascendante sans ligature urétérale.

Ces expériences, en démontrant l'existence d'uronéphroses et de pyonéphroses de nature primitivement tuberculeuse, liées à l'infection bacillaire du rein associée à un obstacle urétéral, mettent encore en lumière quelques faits intéressants de pathologie générale : le trouble fonctionnel apporté dans l'appareil rénal par la ligature d'un uretère ne favorise pas la fixation du bacille de Koch sur cet appareil. En effet, les résultats positifs ne sont pas plus fréquents dans les infections bacillaires sanguines associées à la ligature urétérale que dans

les infections bacillaires seules; même l'infection du bassinet associée à la ligature ne réalise pas d'une manière constante l'infection du rein.

Au cours des infections descendantes associées à la ligature urétérale, le bacille n'affecte pas une prédilection constante pour l'un des deux reins : tantôt il se fixe sur le rein ligaturé, en diminution fonctionnelle, tantôt il se fixe sur le rein non ligaturé, en suractivité fonctionnelle, avec une fréquence relativement semblable; plus rarement, il se fixe sur les deux organes; donc, ni la suractivité ni la diminution fonctionnelle ne prédisposent le rein à l'infection tuberculeuse, au moins d'après nos expériences. Ces résultats sont à opposer à ceux des expériences où des lésions du rein provoquées par l'oxamide (Laroche) ou la cantharide (L. Bernard et Salomon) ont favorisé la fixation et le développement du bacille. Au contraire, pour les infections dues aux microbes pyogènes, il est établi que la ligature urétérale détermine la localisation du microbe sur le rein entravé (Albarran, Gosset).

Pathogénie. — La notion qui se dégage de l'ensemble de ces expériences est que le bacille de Koch est capable de créer, par lui-même, les lésions les plus diverses au niveau du rein. Nous avons voulu étudier le mécanisme de production de ces lésions, ce qui nous a amenés à rechercher les effets des poisons bacillaires.

Poisons à action locale. — Nous avons rapporté plus haut l'étude des lésions provoquées dans le rein par la chloroformobacilline et l'éthérobacilline, telles que nous les ont décélées nos expériences.

Nous rappelons que la chloroformobacilline détermine au siège de l'injection des follicules enkystés, fibreux; et l'éthérobacilline, des lésions complexes : foyers de sclérose embryonnaire, dégénérescence vitreuse des épithéliums, réaction leucocytaire et épithélioïde répartie en nappes ou en follicules avec caséification.

Ces résultats montrent que le bacille de Koch, lorsqu'il cultive sur le rein, se comporte comme s'il agissait surtout par son éthérobacilline; dans nos recherches expérimentales sur les lésions dues au bacille, les follicules épithélioïdes, la diffusion des lésions, leur tendance caséeuse, les dégénérescences épithéliales, les foyers de sclérose embryonnaire, sont tout à fait comparables aux altérations dues à l'éthérobacilline. Chez l'homme même, ces foyers de sclérose circonscrite ont été décrits par Heyn, la dégénérescence vitreuse des épithéliums et l'infiltration caséeuse diffuse signalées par N. Hallé, sans l'interprétation qu'y ajoutent nos recherches expérimentales.

Les poisons à action locale, et particulièrement l'éthérobacilline,

expliquent donc toutes les lésions des reins tuberculeux, ce qui implique la présence même du bacille dans les reins.

Poisons diffusibles. — Au contraire, les poisons diffusibles, comme nous l'avons déjà dit plus haut, provoquent des lésions qui n'ont rien de comparable avec celles des reins tuberculeux expérimentaux ou humains.

Ces lésions apparaissent bien différentes suivant les auteurs; nous avons fait la critique des faits actuellement connus et repris les expériences, soit à l'aide de la tuberculine artificiellement préparée, soit à l'aide des poisons obtenus naturellement par la méthode des sacs de collodion.

Nous ne ferons que mentionner nos conclusions : l'action sur le rein des poisons tuberculeux diffusibles est éminemment banale et inconstante; les altérations du rein, souvent nulles, sont toujours légères, variables, sans caractère spécial.

Il convient donc d'opposer aux expériences faites avec le bacille, qui réalisent les types de néphrites les plus complets, les résultats obtenus avec les poisons diffusibles (tuberculine), qui ne provoquent que des altérations bien dissemblables des lésions humaines.

De l'ensemble de nos recherches expérimentales avec Salomon il se dégage des notions qui ruinent la doctrine classique. En effet, contrairement à celle-ci, nous avons démontré que le bacille peut déterminer des lésions de néphrite et que certains poisons créent des tubercules; il vaut mieux dire que toutes les lésions rénales, aussi bien les lésions folliculaires que les lésions non folliculaires, entre lesquelles d'ailleurs tous les intermédiaires s'observent, sont provoquées par le bacille, dont les effets s'exercent par ses poisons adhérents, et impliquent sa présence. Les poisons diffusibles ne jouent, au contraire, qu'un rôle insignifiant ou nul sur le rein. Les données de l'anatomie pathologique humaine concordent avec nos résultats expérimentaux; elles y trouvent une explication et une démonstration.

Tuberculose rénale humaine.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Chez l'homme aussi, à l'encontre de l'opinion classique, on trouve associées les lésions néphritiques et les tubercules; et cette coexistence ne peut surprendre, puisque toutes procèdent du même déterminisme bacillaire. Les classifications admises en « rein tuberculeux

et néphrites tuberculeuses » ne peuvent donc plus être conservées.

En conséquence de l'interprétation nouvelle des faits, j'ai proposé de classer ainsi les formes anatomiques de la tuberculose rénale humaine :

Forme primitive ou quelquefois secondaire.	Descendante.	1° TUBERCULOSE INFILTRÉE DU REIN. . . .	Stade des granulations. Stade des nodules. Stade des cavernes. Hydronéphrose et Pyonéphrose.
Formes secondaires.	Descendantes.	2° NÉPHRITE TUBERCULEUSE FOLLICULAIRE.	
		3° NÉPHRITES TUBERCULEUSES NON FOLLICULAIRES OU SIMPLES.	Légère. Épithéliale (avec ou sans amylose). Interstitielle.
	Ascendante. .	4° PYÉLO-NÉPHRITE TUBERCULEUSE.	

1° La *tuberculose infiltrée du rein* comprend des lésions surtout folliculaires; celles-ci se caractérisent au début par des granulations rares, discrètes; puis, par leur développement, elles aboutissent à la formation de nodules, enfin de cavernes, qui finissent par détruire le parenchyme rénal, ou parfois le transformer en poche de rétention. Ces lésions n'envahissent d'abord qu'un rein; elles restent longtemps unilatérales, et évoluent très lentement; mais jamais elles ne deviennent fibreuses. Les lésions non folliculaires sont minimes au voisinage des tubercules. Cette forme est ordinairement primitive, le rein étant le premier organe frappé par le bacille, qui y parvient par les voies sanguines; plus rarement elle est secondaire à un autre foyer tuberculeux.

2° *Néphrite tuberculeuse folliculaire.* — Cette forme comprend quelques tubercules qui restent au stade initial, et des lésions non folliculaires diffuses, épithéliales et conjonctivo-vasculaires, les unes et les autres étendues aux deux reins, qui présentent un aspect bigarré. Elle est toujours secondaire à d'autres localisations tuberculeuses; elle est également hématogène.

Nos expériences expliquent comment le bacille, parvenu par la voie sanguine au rein, fait tantôt la tuberculose infiltrée, tantôt la néphrite tuberculeuse folliculaire.

Elles nous ont montré que, contrairement à l'opinion de Borel, les tubercules sont toujours péri-artériels ou péri-glomérulaires; que les bacilles soient injectés dans les veines ou dans les artères, le siège originel est le même. Mais, dans le premier cas, le développement des tubercules est inconstant, et les lésions, lorsqu'elles existent, sont minimes; les tubercules rares, petits, discrets. Dans le second cas,

au contraire, par l'inoculation artérielle, les lésions sont constantes, complexes, profondes; les tubercules abondants et très développés. C'est qu'ici les bacilles ont envahi le rein en grand nombre et provoqué un appareil lésionnel très fourni. Au contraire, dans l'inoculation veineuse, le plus grand nombre des bacilles a été arrêté par la filtration pulmonaire; une petite quantité seulement a outrepassé la petite circulation; très peu parviennent au rein, et le frappent.

On peut ainsi comprendre que, chez l'homme, au cours des poussées septicémiques successives, qui marquent l'évolution d'une tuberculose viscérale, ou bien au cours d'une granulie, les bacilles, charriés d'une manière continue ou répétée dans le sang, déterminent dans le rein des lésions secondaires, comparables à celles que produisent nos injections artérielles. Au contraire, les lésions discrètes, minimes, de la tuberculose primitive, unilatérale; du rein, sont comparables à celles que réalisent nos expériences d'injections intraveineuses, qui ne mettent en œuvre sur l'organe qu'un petit nombre de bacilles; *elles doivent donc répondre à une inoculation accidentelle du rein par un bacille rare, amené par le sang chez un individu sain ou porteur d'un foyer tuberculeux peu actif.*

C'est cette forme, qu'en raison de l'unilatéralité des lésions et de son apparition chez des individus en bonne santé les chirurgiens revendiquent à bon droit.

Ce caractère si particulier, l'unilatéralité, qui a suscité tant de controverses, reçoit aussi son explication de notre interprétation. Certains auteurs (Brongersma) l'ont attribué à l'origine lymphatique de cette forme de tuberculose. Mais cette pathogénie repose sur des arguments dont, après Albarran, j'ai démontré l'inexactitude. Les auteurs qui soutiennent l'origine hématogène attribuent l'unilatéralité soit à la prédisposition héréditaire, soit au traumatisme, soit à la mobilité du rein, soit à un état morbide antérieur, soit à la rétention rénale. Ces opinions ne sont guère soutenables; elles sont démenties par les faits où aucune de ces conditions n'est réalisée, et elles sont contredites par nos expériences, rapportées plus haut, qui montrent que ni la diminution fonctionnelle, déterminée sur le rein ligaturé, ni la suractivité fonctionnelle, provoquée sur le rein opposé, compensateur, ne favorisent la fixation du bacille de Koch contrairement à ce qu'on observe pour les infections communes. *Ce qui explique l'unilatéralité des lésions, à notre sens, c'est le petit nombre des bacilles en circulation dans le sang; c'est que cette forme répond à une inoculation accidentelle et pauvre.* Cette opinion a également été soutenue, après nous, par Orth. Aucune objection sérieuse ne lui a été opposée.

3° *Néphrites tuberculeuses simples.* — Je range ici des formes différentes par l'intensité et la nature des lésions ; elles ont pour caractère commun de ne pas présenter de follicules.

J'ai fait une place à la *néphrite interstitielle tuberculeuse*, en supposant qu'elle répond à des inoculations de bacilles rares et peu virulents, puisque j'ai montré que l'éthérobacilline à petite dose ne détermine que des foyers de sclérose embryonnaire.

J'ai décrit, avec le professeur Landouzy, la *néphrite épithéliale tuberculeuse.* Nous avons montré, par des arguments cliniques surtout, que cette forme de néphrite est due le plus souvent à la tuberculose. Ses lésions sont essentiellement marquées par la dégénérescence des cellules tubulaires. Il peut s'y surajouter des lésions de dégénérescence amyloïde, mais nous avons soutenu que cette altération ne devait pas absorber, comme on l'a prétendu, la description de la néphrite épithéliale ; qu'elle n'était au contraire que contingente et inconstante. Plusieurs cas ont ultérieurement confirmé notre manière de voir (Labbé et Castaigne, Jousset et J. Troisier, Thiroloix et Jacob).

Dans notre premier travail, nous attribuions cette forme à l'intoxication tuberculeuse. Nos expériences nous ont plus tard démontré que lésions interstitielles et lésions épithéliales sont d'origine bacillaire. De fait, le bacille a été trouvé dans les reins ou dans les urines chez des sujets atteints de pareilles néphrites tuberculeuses.

4° *Pyélo-néphrite ascendante tuberculeuse.* — Cette forme, secondaire à des altérations tuberculeuses des voies inférieures, réalise des lésions de pyélo-néphrite, dont l'aspect rappelle celui de certaines variétés de la tuberculose infiltrée. Mes expériences ont d'ailleurs montré qu'il n'existe pas de différence macroscopique entre les pyonéphroses descendantes et les pyonéphroses ascendantes. En outre, elles affirment l'existence de ces dernières, et en expliquent la rareté, car elles montrent que l'ascension du bacille dans les voies urinaires est difficile et nécessite des conditions très particulières.

ÉTUDE CLINIQUE

I. — J'ai, là aussi, distingué plusieurs FORMES, qui ne se superposent pas toutes aux formes anatomiques :

1° Une forme qui répond à la *tuberculose infiltrée du rein.* J'ai insisté sur les symptômes hématurie, cystalgie, dont la valeur a été mise en lumière par mon maître M. Albarran, et qui permettent de faire un diagnostic précoce. Celui-ci est indispensable, car il entraîne

une opération rationnelle et curatrice, la néphrectomie. En effet, puisque cette tuberculose est longtemps unilatérale, locale; qu'elle devient bilatérale plus tard; qu'elle n'évolue jamais vers la guérison spontanée, mais au contraire vers la phtisie rénale, il est logique d'enlever le rein, et de l'enlever dès le début des lésions.

J'ai indiqué, après le professeur Albarran, les moyens fidèles que l'étude des urines associée au cathétérisme urétéral nous offre de parvenir à un diagnostic précis et complet du siège, de la nature et de l'étendue de ces lésions, diagnostic qui seul peut assurer la sécurité et l'efficacité de l'intervention chirurgicale.

2° La *néphrite épithéliale tuberculeuse*. — Les signes sont ceux du syndrome que, dans d'autres travaux, j'ai attribué à la perméabilité exagérée du rein. La notion la plus intéressante que j'aie, avec le professeur Landouzy, mise en lumière à propos de l'étude clinique de cette affection, c'est qu'elle marque souvent le début d'une évolution tuberculeuse. Le foyer tuberculeux, qui lui a donné naissance, reste latent; le malade se présente comme un brightique, évolue et meurt comme tel, alors qu'il est un tuberculeux; c'est une des formes larvées de la tuberculose.

Dans d'autres cas, au contraire, la localisation rénale est terminale; le syndrome de la néphrite épithéliale se déroule chez un phtisique et le tue. Dans tous les cas, cette forme de tuberculose rénale nous a paru très grave, et inaccessible à la thérapeutique.

M. Marfan a montré que la néphrite épithéliale tuberculeuse se rencontre également chez l'enfant, avec les caractères cliniques et physio-pathologiques que nous lui avons reconnus chez l'adulte.

3° La *néphrite interstitielle tuberculeuse* a les symptômes et l'évolution lente que présente généralement cette affection. J'en ai rapporté un cas, qui s'ajoute à ceux, très rares, que l'on connaît actuellement.

4° L'*albuminurie solitaire des tuberculeux*; cette forme, que j'ai essayé d'individualiser, est constituée par la présence du seul symptôme albuminurie, sans autre phénomène rénal; elle s'observe surtout au début de la tuberculose, quelquefois même avant tout autre symptôme (albuminurie prétuberculeuse de Teissier). Elle peut se rencontrer aussi à la période de phtisie. Enfin, elle peut évoluer, avec une certaine autonomie clinique, d'une façon chronique, chez des tuberculeux plus ou moins latents, atteignant un taux assez élevé d'albumine.

A l'autopsie, on trouve soit des lésions de néphrite folliculaire, soit des lésions de néphrite simple; mais ces mêmes altérations, dans d'autres cas, ont pu ne se traduire pendant la vie par aucun symptôme.

5° Les *pyélo-néphrites ascendantes* déterminent des phénomènes de rétention rénale, succédant à l'évolution antérieure de lésions des voies inférieures, qui permettent d'en faire le diagnostic.

II. Diagnostic. — J'ai étudié la valeur diagnostique : des éléments histologiques contenus dans l'urine; — de la bacillurie; — de l'état de la perméabilité rénale.

1° *Cellules.* — J'ai montré que l'on peut confondre avec des leucocytes mononucléaires certaines cellules épithéliales rondes, à gros et unique noyau, que l'on trouve dans l'urine; c'est de cette erreur, m'a-t-il semblé, qu'est née la formule « mononucléose urinaire » imputée parfois à la tuberculose rénale; d'aprés mon observation, cette affection ne se caractérise pas par la présence dans l'urine d'éléments cellulaires spéciaux et constants.

2° *Bacillurie.* — J'ai insisté sur la technique de la recherche du bacille de Koch dans les urines, et sur l'interprétation de ses résultats.

La recherche sur lame ne doit porter que sur des urines fraîches, aussitôt aprés l'émission. L'inoculation du culot, obtenu après centrifugation de l'urine, est indispensable, pour éviter les confusions avec les bacilles acido-résistants.

L'absence du bacille dans l'urine n'écarte pas nécessairement le diagnostic de tuberculose rénale : celle-ci peut se manifester par une pyurie aseptique. Sa présence affirme-t-elle le diagnostic? Le bacille peut-il passer, chez un tuberculeux, à travers un rein indemne de lésions? D'aprés nos recherches, faites avec M. Salomon, la bacillurie tuberculeuse sans tuberculose rénale est trés rare, mais possible : sur 42 cas étudiés, nous l'avons observée cinq fois.

C'est la coexistence de bacillurie et de pyurie qui, à notre sens, autorise le diagnostic de tuberculose des voies urinaires.

Les conclusions de nos recherches, à ce sujet, sont les suivantes :

1° La bacillurie tuberculeuse chez les tuberculeux pulmonaires est rare, mais possible;

2° La bacillurie peut s'observer sans albuminurie, et réciproquement,

3° Les formes de tuberculose avec bacillémie ne s'accompagnent pas toujours de bacillurie;

4° La présence de follicules rénaux bacillaires ne s'accompagne pas nécessairement de bacillurie;

5° La bactérioscopie est insuffisante et l'inoculation indispensable pour déceler la bacillurie tuberculeuse.

Nos conclusions ont été confirmées par MM. Bezançon, Widal, Jousset, Bertier.

5° *Fonctions urinaires.* — Dans la thèse de Mlle Iscovesco, j'ai passé en revue les éléments de diagnostic fournis par l'examen de l'urine et des fonctions rénales au point de vue de la tuberculose rénale.

Nous avons appliqué les divers modes d'exploration de la perméabilité rénale (bleu de méthylène: analyse chimique, toxicité, et cryoscopie des urines) aux différentes formes cliniques de la tuberculose rénale; ils nous ont montré que cette fonction est diminuée dans la tuberculose infiltrée du rein, exagérée dans la néphrite épithéliale, diminuée dans la néphrite interstitielle, sensiblement normale dans les albuminuries solitaires.

Hydronéphrose

Origine calculeuse des hydronéphroses. — Hydronéphrose calculeuse des nourrissons.

(N° 7.)

J'ai observé à l'autopsie d'enfants morts de gastro-entérite des cas d'hydronéphrose, dont la cause ne pouvait être imputée qu'à l'existence de lithiase. Il n'existait en effet ni malformation congénitale, ni compression extérieure de l'uretère; quant à la lithiase, elle se manifestait d'une manière particulière par la présence dans les voies urinaires et le rein d'un liquide boueux, composé d'urine et de petits cristaux uratiques extrêmement abondants.

Ces hydronéphroses sont absolument latentes: à l'âge où je les ai vues, elles n'avaient pas encore eu le temps de déterminer le syndrome de tumeur; et elles ont toujours constitué des surprises d'autopsie.

Mais, me demandant ce qu'elles seraient devenues si les enfants avaient guéri de leur gastro-entérite et de la lithiase, j'ai pensé qu'on était en droit de supposer qu'elles auraient survécu à la disparition de leur cause et se seraient développées, car des expériences ont montré que les obstructions temporaires de l'uretère déterminent des hydronéphroses à évolution lente (Albarran, Navarro). En outre, la boue uratique peut se concréter en calculs qui persistent dans les voies urinaires, maintenant une cause de dilatation urétérale. Enfin, l'hydronéphrose initiale peut déterminer des coudures urétérales qui favorisent le développement ultérieur de la lésion.

Pour toutes ces raisons, j'ai pensé que ces hydronéphroses, que j'ai observées à leur début dans la première enfance, peuvent continuer

leur évolution et se présenter chez l'adulte au chirurgien, soit sous forme d'hydronéphrose, soit, après infection secondaire, sous forme de pyonéphrose. C'est là une hypothèse que vient peut-être appuyer l'incertitude qui plane souvent sur l'étiologie des hydronéphroses constatées chez l'adulte, ainsi que me l'a montré la lecture d'un grand nombre d'observations. En fait, dans bien des cas, les symptômes urinaires remontent à l'enfance; et j'ai supposé que ces cas relevaient de cette étiologie.

Cette interprétation a été fortifiée de l'appui du professeur Albarran, dans son article du Traité de Chirurgie.

Hématochylurie tropicale.

(N° 40.)

Avec le professeur Landouzy et M. Labbé, nous avons pratiqué l'hématoscopie et l'uroscopie d'un cas de cette affection. Ces examens nous ont montré une éosinophilie sanguine, qui a disparu très rapidement; et dans les urines, des lymphocytes et des mononucléaires assez altérés, très abondants, des polynucléaires très rares, des hématies, et de la graisse émulsionnée, dont nous avons pu dénoncer l'origine alimentaire. Ces résultats démontrent la présence dans les urines des éléments du chyle et du sang, ce qui justifie le nom de cette affection.

CHAPITRE II

GLANDES SURRÉNALES

L'observation, pendant mon internat, d'un cas, qui m'a conduit avec mon ami E. Sergent à élargir le domaine pathologique des glandes surrénales, a été le point de départ de mes recherches sur ces organes. Poursuivies depuis plusieurs années, elles m'ont mené à la découverte de quelques faits d'anatomie, de physiologie et de pathologie; enfin, à une interprétation nosographique nouvelle que nous avons eu la bonne fortune de voir vérifier et accepter, depuis, par les auteurs.

ANATOMIE

Recherches en collaboration avec le Dr Bigart.
(Nos 32, 33, 36, 41, 74, 76.)

Aspect macroscopique.

A l'égard de la dénomination des couches qui divisent l'organe vu en coupe transversale, les auteurs ont presque toujours commis une confusion, qui a eu sa part dans l'obscurité des descriptions fournies par les anatomo-pathologistes : ils appellent substance corticale la couche jaune externe, et substance médullaire. la couche noire interne.

En réalité, la substance corticale comme la substance médullaire sont définies par leur constitution histologique; en tenant compte de cette définition, on s'aperçoit, si l'on confronte la structure microscopique avec l'aspect macroscopique, que la couche noire centrale, comme la couche jaune périphérique, appartiennent toutes deux à la substance corticale, dont elles représentent deux zones différentes. La substance médullaire est représentée par une troisième couche, qui est tout à fait au centre, a un aspect blanc, nacré, mais dont les petites dimensions comme son siège la laissent souvent inaperçue.

En effet, la substance médullaire n'existe pas dans toutes les parties de l'organe; elle est ordinairement localisée à un de ses pôles; de sorte que, si l'on fait passer la coupe en dehors de cette région, on peut ne pas la voir et ne trouver que les deux couches de la substance corticale ; c'est ce qui a créé et entretenu la confusion.

Transformation cavitaire. — Nous avons indiqué qu'on trouve toujours intacte cette substance médullaire, même dans les glandes cavitaires; donc, cette transformation n'est pas due à la fonte de la substance médullaire, comme on le dit communément, mais à un clivage entre elle et la substance corticale.

Structure histologique.

GRAISSES DES SURRÉNALES. — GRAISSES LABILE ET INDÉLÉBILE
ÉTAT DICHROÏQUE

Les auteurs ont montré que le microscope permet de distinguer une substance corticale et une substance médullaire, suivant les caractères propres des éléments cellulaires qui les constituent.

a) *Substance corticale.* — Ils ont aussi établi que la texture de la substance corticale la partage en trois zones, qui sont, de la périphérie au centre : la zone glomérulaire, la zone fasciculée et la zone réticulée, caractérisées chacune par l'ordination spéciale des éléments cellulaires. Chez le cobaye, la zone fasciculée se divise en deux parties (Guieysse) : une couche spongieuse, externe, ainsi nommée en raison de l'aspect de ses cellules (spongiocytes), et une couche interne, ou fasciculée proprement dite.

Nos recherches ont fait connaître l'existence et la répartition de deux variétés de graisses dans ces cellules. Une variété présente les caractères histo-chimiques habituels des graisses de l'organisme ; elle est fixée par l'acide osmique; nous l'avons appelée *graisse indélébile.* L'autre, qui se présente en grosses gouttes, fixe l'acide osmique; mais cette fixation est éphémère; et sur les coupes cette graisse disparaît rapidement, de sorte que les grosses gouttes sont remplacées par des espaces vides, qui donnent aux cellules l'aspect spongieux; nous avons nommé cette graisse, *graisse labile*, en raison de son caractère spécial.

Chez le cobaye l'existence de la graisse labile se trouve dans les spongiocytes; quant à la graisse indélébile, nous avons montré qu'à l'état normal elle existe en fines gouttelettes dans la zone glomérulaire ; elle constitue une zone spéciale à l'union de la zone spongieuse et de la zone fasciculée, où elle farcit littéralement les cellules; elle se montre enfin en fines gouttelettes dans la zone fasciculée, en gouttes plus grosses dans la zone réticulée.

Fig. 7. — Surrénale humaine. Zone fasciculée de la substance corticale (acide osmique).
On y voit l'état dichroïque, l'aspect spongieux, des gouttes de graisse indélébile.

Chez l'homme, où la question des graisses était très controversée, nous avons indiqué que la graisse labile et la graisse indélébile se répartissent d'une manière inégale et variable dans tous les éléments des différentes couches de la substance corticale; les cellules sont en partie spongiocytaires, en partie chargées de graisse indélébile, ou bien contiennent uniquement soit de la graisse labile, soit l'autre.

Nous avons décrit encore une autre variété de cellules ; il s'agit de cellules, dont quelques-unes présentent un protoplasma homogène et sombre, quelques autres un protoplasma homogène et clair, de sorte

que leur juxtaposition donne lieu à un aspect spécial, que nous avons nommé *état dichroïque*, qui se reconnaît avec les réactifs usuels, mais apparaît surtout nettement avec l'acide osmique. Ces cellules se rencontrent, chez l'homme, dans les deux zones fasciculée et réticulée; chez le cobaye, on les voit dans la fasciculée proprement dite et dans la zone réticulée.

Enfin nous avons noté, comme tous les auteurs, que la zone réticulée est seule à contenir un pigment spécial, aussi bien chez l'homme que chez le cobaye.

b) *Substance médullaire*. — On sait que cette substance contient deux ordres d'éléments : des cellules nerveuses sympathiques, dont nous avons confirmé la présence discutée, et des cellules glandulaires appelées *chromaffines* par les auteurs, qui secrètent l'adrénaline. Nous avons indiqué qu'elles présentent après la mort un aspect flétri, ratatiné, lorsqu'elles étaient pendant le vie riches de le substance qu'elles sécrètent ; qu'elles ont un aspect finement granuleux, relativement bien conservé, lorsqu'elles en étaient pauvres.

Enfin nous avons mentionné l'ebsence de graisse labile comme de graisse indélébile dans la substence médulleire, chez l'homme comme chez le cobaye.

Nos conclusions sur les graisses des surréneles ont été confirmées par les auteurs. L'existence et la nature des graisses labiles ont été par la suite reconnues dens d'autres organes que les surrénales.

Processus sécrétoires des cellules corticales.

Les cellules corticeles sont le siège de deux processus sécrétoires distincts, dont l'un aboutit à la formation de la graisse labile, l'autre à la formation de pigments.

Les différentes graisses de la substance corticale ne représentent que différents stades de l'élaboration intra-cellulaire de la matière grasse corticale ; pour nous, les différents stades se traduisent successivement par l'état dichroïque, l'état indélébile, enfin l'état labile qui est le terme de ce processus. Chacune des étapes de ce travail cellulaire a donc pour siège, chez le cobaye, une couche spéciale de la substance corticale (zone fasciculo-réticulée, zone graisseuse, zone spongieuse). Chez l'homme, au contraire, on les rencontre soit isolément, dans des cellules disséminées dans les différentes couches, soit côte à côte dans une même cellule de cette substance corticale ; dans les cellules où l'on trouve tous ces états réunis, c'est la graisse labile

qui est au contact du capillaire; dans les cellules où l'on ne trouve que de la graisse indélébile, sans graisse labile, c'est la graisse indélébile qui occupe cette place.

D'autres cellules corticales, situées toujours dans la zone réticulée, évoluent vers la production de pigment, qui apparaît d'abord dans la partie moyenne de la cellule, puis l'envahit tout entière; le processus est d'autant plus achevé qu'on examine des cellules plus profondément situées dans la zone réticulée.

PHYSIOLOGIE

Sécrétion de la lécithine. Siège de la fonction myotonique des surrénales.

(N°s 36, 38, 42.)

Avec Bigart et H. Labbé, j'ai démontré que la graisse labile n'est autre qu'une lécithine, dont l'existence dans les surrénales avait déjà été reconnue (Alexander). Le rapport de la graisse phosphorée à la graisse totale s'élève à 45,5 pour 100 chez le cheval, à 48,8 pour 100 chez le mouton, à 52,7 pour 100 chez le lapin, à 15,1 pour 100 chez l'homme (un seul cas a pu être examiné, en raison de la difficulté de se procurer des pièces fraîches).

L'histologie nous a montré que cette graisse représente un produit de sécrétion, non une substance en dépôt. Cette notion est encore prouvée par le fait que cette sécrétion augmente sous certaines influences, expérimentales ou spontanées.

J'ai en effet montré, avec Bigart, qu'elle est en corrélation avec la fonction myotonique de l'organe, connue depuis les travaux de Langlois : en soumettant des cobayes au surmenage musculaire provoqué par l'électrofaradisation, nous avons observé une augmentation considérable du nombre des spongiocytes, et l'épanchement de gouttes de graisse labile entre ces cellules. Ces expériences ont été confirmées par Bardier et Bonne.

Donc, en sollicitant la fonction myotonique des surrénales, on assiste à une surproduction de lécithine dans l'organe; l'exercice de cette fonction implique la sécrétion de cette substance.

On arrive ainsi à discerner le siège histologique de cette fonction; elle est en relation avec l'activité des cellules corticales, destinées à l'élaboration de la graisse labile ou lécithine. Nous avons ajouté cette

notion nouvelle à celle qu'ont apportée d'autres auteurs, qui localise dans la substance médullaire (cellules chromaffines) la sécrétion d'adrénaline.

L'ensemble de ces faits permet de comprendre de la manière suivante l'histo-physiologie de la glande surrénale.

Les surrénales représentent la juxtaposition en un seul organe de trois systèmes cellulaires différents, doués de trois fonctions différentes :

1° Une cellule glandulaire, située dans la substance corticale, sécrétant une graisse particulière, que nous avons appelée graisse labile, et que nous avons démontré être une lécithine;

2° Une cellule glandulaire, située dans la substance médullaire, sécrétant l'adrénaline, cellule dite chromaffine;

3° Une cellule nerveuse, de même localisation que la précédente, et appartenant au système sympathique.

La production de lécithine est liée à la fonction myotonique, et la sécrétion d'adrénaline, substance hypertensive, à la fonction angiotonique, reconnues à l'organe par les physiologistes. Quant à la cellule sympathique, elle explique les relations de la surrénale avec le système nerveux.

Fonction antitoxique des surrénales.
(N° 90.)

Les auteurs classiques admettent encore l'existence d'une fonction antitoxique. Ils se fondent surtout sur les lésions des surrénales, provoquées par les infections et les intoxications. J'ai combattu cette manière de voir. Comment comprendre en effet que des lésions qui sont manifestement l'indice d'une déchéance fonctionnelle puissent fournir la preuve d'une suractivité de l'organe? Tout au plus pourrait-on admettre *a priori* que cette phase destructive a été précédée d'une autre phase, initiale, d'exaltation fonctionnelle; mais celle-ci n'a jamais été dénoncée, ce qui peut sembler bien surprenant puisque les lésions cellulaires rencontrées sont généralement très légères. En réalité, celles-ci témoignent de l'agression du processus toxique et non pas de la résistance de l'organe.

Les expériences entreprises pour déceler directement le rôle de défense des surrénales dans les intoxications ne sont pas plus démonstratives : Oppenheim a vu la survie égale ou prolongée chez les animaux monocapsulé, inoculés comme les témoins avec la toxine

tétanique, le bacille du charbon, la toxine diphtérique; ces résultats concordent avec ceux de Charrin et Langlois, de Lucebelli.

Comment, dans ces conditions, accepter l'opinion qu'ont pourtant formulée ces divers auteurs eux-mêmes, que les surrénales jouent un rôle dans la résistance de l'organisme aux infections?

Quant à soutenir que, grâce à l'hypertrophie compensatrice, la surrénale unique fonctionne plus activement que deux surrénales, cette hypothèse, déjà bien invraisemblable *a priori*, est encore inconciliable avec ce fait anatomique aujourd'hui saisissable que l'hypertrophie constatée pour la surrénale unique résulte de lésions hypoépinéphriques et non hyperépinéphriques, ainsi qu'avec le fait physiologique, constaté par Langlois et par Lucksch, que ces surrénales hypertrophiées sont douées de propriétés hypertensives moindres qu'à l'état normal.

Nous conclurons donc qu'aucun fait positif ne peut actuellement étayer l'hypothèse que les surrénales jouent un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections.

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUES GÉNÉRALES

Cytotoxinee eurrénales. Insuffisance surrénsle expérimentale.
(N° 25.)

Avec Bigart, j'ai établi l'existence de cytotoxines surrénales en préparant, par l'injection d'une macération de surrénales de cobaye à des canards, un sérum de cet animal, qui tue les cobayes avec des lésions destructives profondes des surrénales.

Grâce à ce sérum spécifique, on provoque une insuffisance surrénale pure, dont les symptômes ont été, chez nos cobayes : un certain degré de paresse, la tendance à l'immobilité, l'anorexie, l'amaigrissement rapide; la mort survient de quelques heures à douze jours après l'injection de sérum, suivant la dose. Nous avons vérifié que le sérum sanguin normal de canard est inoffensif pour le cobaye.

Réactions histologiques généralee des surrénales aux proceeeus morbides. Hyperépinéphrie et hypoépinéphrie.
(Nos 34, 35, 41, 74.)

L'anatomie pathologique des surrénales n'avait guère permis, jusqu'ici, que la connaissance des grosses lésions de l'organe. Avec

Bigart nous avons pu pénétrer plus loin, grâce aux notions acquises sur l'histologie normale, et étudier de plus près les diverses lésions que peuvent présenter les surrénales sous les diverses influences pathogènes.

Nous nous sommes adressés à l'expérimentation, en intoxiquant des cobayes avec diverses substances métalliques ou métalloïdiques. Nous avons ainsi créé des types anatomo-pathologiques qui répondent aux divers modes de l'intoxication, et qui représentent les réactions générales des surrénales aux processus morbides.

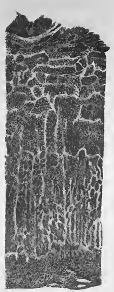


Fig 8. — Surrénale de cobaye ayant subi une intoxication arsenicale chronique. (La coupe comprend un secteur complet de l'organe.) — Hypoépinéphrie.

Les réactions de la charpente conjonctivo-vasculaire se manifestent par la congestion hémorragique dans les intoxications aiguës, par la diapédèse lymphocytaire dans les intoxications lentes ou atténuées. Au plus faible degré, la congestion ne dépasse pas la région profonde de la couche réticulée, richement vascularisée; plus accentuée, elle offre son maximum dans cette zone, mais entraîne le développement des capillaires radiés intertrabéculaires des autres couches; enfin, au plus haut degré, des hémorragies éclatent, en îlots ou sous forme d'infarctus, et la couche réticulée prend un véritable aspect caverneux. Ce sont les mêmes localisations qui ont été signalées chez l'homme par Arnaud.

La lymphocytose, lorsqu'elle se produit, envahit la substance médullaire et la substance corticale.

Les modifications cellulaires se présentent sous deux aspects différents. Dans certains cas, on note : la transformation de la couche fasciculée, dont toutes les cellules prennent la constitution hypercrinique de spongiocytes; l'hyperplasie nodulaire sous-glomérulaire; l'augmentation des productions ergastoplasmiques; l'augmentation du pigment; ces diverses modifications représentent la suractivité fonctionnelle de

la glande; nous avons donné à ce type le nom d'*hyperépinéphrie*.

Dans d'autres cas, on note des phénomènes inverses : l'état spongieux disparaît; les cellules de la couche spongieuse deviennent homogènes; les cellules des couches fasciculée et réticulée perdent leur aspect dichroïque et deviennent claires, finement granuleuses, en même temps que leur noyau devient petit et opaque. Il existe un certain degré de dislocation trabéculaire. Ces lésions caractérisent le type que nous avons désigné sous le terme d'*hypoépinéphrie*.

Ces deux types, nous les avons rencontrés chez nos cobayes : l'hyperépinéphrie, principalement dans les intoxications légères, et dans les intoxications métalliques; l'hypoépinéphrie, surtout dans les intoxications profondes et dans les intoxications métalloïdiques.

Ces modifications pathologiques, comme l'étude structurale comparée de la surrénale du cobaye et de la surrénale de l'homme, comme les notions physiologiques, démontrent, en même temps que l'indépendance de la substance corticale et de la substance médullaire, l'étroite solidarité qui unit les différentes couches de la substance corticale, lesquelles semblent se différencier entre elles d'une manière variable, suivant les besoins du travail.

Grâce à ces notions histopathologiques, les coupes de surrénales malades de l'homme ont pu être interprétées plus complètement qu'auparavant.

Les deux types anatomo-pathologiques d'hyperépinéphrie et d'hypoépinéphrie se retrouvent chez l'homme, mais avec les modifications suivantes : dans le premier, toutes les cellules de la substance corticale prennent un aspect spongiocytaire, soit dans leur totalité, soit dans la plus grande partie de leur corps; — dans le second, les cellules de la couche fasciculée perdent l'aspect spongieux, et contiennent seulement de la graisse indélébile; celle-ci est même inconstante, et alors elles présentent l'état dichroïque; dans la glomérulaire, dont les cellules deviennent homogènes, il n'y a plus de graisse labile. Enfin nous avons montré que les cellules chromaffines présentent leur aspect granuleux dans les cas d'hyperépinéphrie, et leur aspect rétracté dans les cas opposés.

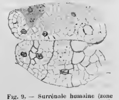


Fig. 9. — Surrénale humaine (zone fasciculée de la substance corticale). — Hyperépinéphrie

Ces faits ont été rapidement corroborés par les travaux de Josué, de Vaquez, de Gouget, de Menetrier, de Widal et de leurs élèves. Il nous

sera permis de dire qu'ils ont actuellement leur place dans l'anatomie pathologique classique des surrénales et qu'ils ont contribué à éclairer et compléter ce chapitre.

Syndromes fonctionnels surrénaux.

(Nos 10, 24, 44, 77, 89, 92.)

Les travaux modernes sur la physio-pathologie des organes glandulaires ont montré que la variation de leurs fonctions pouvait se marquer par l'excès ou la défaillance. Ce fait, accepté pour la thyroïde et le foie, j'ai, après Bard, essayé d'en montrer la réalité pour les reins.

A l'égard des surrénales, j'ai entrepris le même travail. Ayant décelé les indices histologiques de l'hyperépinéphrie et de l'hypoépinéphrie, il devenait facile, en confrontant les signes cliniques et les lésions observées, de délimiter le domaine de l'insuffisance surrénale et celui de la suractivité surrénale.

C'est appliquer la méthode anatomo-clinique, qui a été si féconde pour la neuropathologie.

Mes recherches ont porté sur l'insuffisance surrénale et sur l'hyperépinéphrie.

SYNDROME D'HYPOÉPINÉPHRIE OU D'INSUFFISANCE SURRÉNALE. — LIGNE BLANCHE DE SERGENT

Avec E. Sergent ou seul, je me suis efforcé de déceler les signes qui traduisent l'insuffisance surrénale, dégagée de tous les symptômes qui viennent compliquer, en clinique humaine, l'interprétation physiologique.

Mes recherches sur les cytotoxines surrénales m'avaient déjà montré un syndrome d'insuffisance surrénale pure.

La physiologie de l'organe, confrontée avec la clinique, explique très bien les éléments de ce syndrome. Ce sont la myasthénie et l'hypotension artérielle, qui répondent à la perte des fonctions myotonique et angiotonique de l'organe. Ces symptômes, avec toutes les modalités que réalise la clinique, dénoncent essentiellement l'insuffisance surrénale, et peuvent suffire à accuser ce trouble fonctionnel dans certaines conditions.

D'autres phénomènes sont d'une interprétation moins aisée, mais

la clinique oblige à les rapprocher des précédents dans un même groupement naturel : ce sont des troubles nerveux (douleurs, encéphalopathie, coma), des troubles digestifs (vomissements).

Pourtant ces phénomènes sont peut-être plus en rapport avec des désordres sympathiques qu'avec l'insuffisance glandulaire proprement dite; leur déterminisme est discutable, et n'est peut-être pas toujours le même dans toutes les circonstances où on les observe.

De même E. Sergent a prétendu trouver un signe pathognomonique de l'insuffisance surrénale dans l'apparition d'une *ligne blanche* sur la peau de l'abdomen, provoquée par le frôlement léger et superficiel du tégument à l'aide d'un corps mousse.

J'ai cherché à vérifier cette assertion si importante. De ma statistique, qui a porté sur 79 cas, j'ai tiré les conclusions suivantes : J'ai rencontré presque autant de sujets malades présentant la ligne blanche que de sujets ne la présentant pas ; chez un certain nombre, la ligne blanche apparaît de façon intermittente, sans que rien puisse expliquer l'inconstance du phénomène; la fréquence et la variabilité de celui-ci me semblent déjà lui retirer toute aptitude à traduire l'insuffisance surrénale.

En outre, les faits les plus saisissants parmi ceux que j'ai observés confirment cette conclusion : deux sujets, porteurs de lésions destructives certaines des surrénales, ne présentaient pas la ligne blanche ; chez un sujet, pour lequel la suspicion de lésions surrénales appelait l'aide d'un signe révélateur, la ligne blanche se montra intermittente. Chez les cardiaques, la ligne blanche a varié ou manqué surtout lorsqu'on était en droit de supposer ou d'affirmer l'insuffisance surrénale ; chez des scléreux du cœur et du rein, au contraire, où l'on sait l'existence d'altérations hyperépinéphriques, la ligne blanche existait plusieurs fois. De même, les faits que j'ai observés montrent l'absence complète de dépendance entre l'état de la tension artérielle et la ligne blanche. Je pense donc que l'explication de ce phénomène singulier, dont nous devons la connaissance à Sergent, est encore à trouver ; j'aurais tendance à y voir, avec de Massary, un trouble fonctionnel des vaso-moteurs, qui peut être sollicité par les influences les plus diverses, ce qui diminuerait sa valeur séméiologique.

Quoi qu'il en soit, et en nous bornant à la constatation des faits, sans émettre aucune hypothèse, nous concluront :

1° La ligne blanche décrite par E. Sergent n'est pas fonction d'hypotension artérielle;

2° Elle n'est pas davantage un signe d'insuffisance surrénale.

FORMES CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE.

Avec E. Sergent, j'ai montré que l'insuffisance surrénale se manifeste en clinique sous trois formes que différencie l'évolution. Nous avons distingué une forme aiguë, que depuis nos travaux les auteurs désignent sous le nom de syndrome de Sergent-Bernard, une forme subaiguë, et une forme chronique.

1° La *forme aiguë* a été dégagée pour la première fois à l'occasion d'un malade, âgé de vingt-quatre ans, pris subitement, peu après une amygdalite légère, de douleurs abdominales atroces avec vomissements bilieux abondants et céphalée intense; bientôt les extrémités se refroidissent, l'hypothermie est suivie de collapsus cardiaque, qui complète la dépression et l'abattement profond du malade; deux jours après le début, il meurt subitement. Cet individu avait présenté exactement le tableau d'un empoisonnement.

Dans d'autres faits, l'apparence clinique est un peu différente : par l'association de vomissements, de douleurs abdominales, de ballonnement du ventre, on a pu décrire une forme pseudo-péritonitique (Ebstein); par la gravité des phénomènes digestifs, joints aux phénomènes généraux d'intoxication, une forme pseudo-cholérique (Hecford); par la soudaineté de son apparition au cours des hémorragies surrénales, un syndrome apoplectiforme surrénal (Arnaud); enfin, par la prédominance et la particularité de certains phénomènes nerveux, une forme pseudo-méningitique (E. Sergent).

Ce sont là toutes variétés d'un seul et même syndrome, univoque dans ses manifestations essentielles comme dans son déterminisme : celui de l'insuffisance surrénale aiguë. En effet, on ne trouve exclusivement, à l'autopsie de ces sujets, que des lésions destructives, d'ailleurs variables, des surrénales.

2° A côté de cette forme, il convient de ranger une *forme subaiguë*, où les phénomènes évoluent non plus en quelques jours, mais en quelques semaines à quelques mois. Nous avons cité des observations qui ressortissent à cette catégorie.

3° Enfin, d'une manière un peu artificielle on peut séparer des formes subaiguës une *forme chronique*. Dans ces cas, il s'agit de malades qui ressemblent à des addisoniens, sauf qu'ils n'ont pas de mélanodermie. Ce groupe comprend ce que le professeur Dieulafoy a appelé « les formes frustes de la maladie d'Addison ». Dans ces faits il se surajoute aux signes de l'insuffisance surrénale des phénomènes généraux — tels que l'anémie, l'amaigrissement, la fièvre, la cachexie, — qui n'en

dépendent pas et dérivent plutôt, à notre sens, de la cause morbide initiale (tuberculose ou autre meladie).

C'est surtout dans les formes aiguës que se trouve réelisé le syndrome d'hypoépinéphrie dans toute sa pureté ; ce sont elles qui ont permis de le dégager.

Enfin, il est un dernier phénomène à mettre au compte de l'hypoépinéphrie, c'est la *mort subite*. J'ei, en effet, soutenu avec Sergent que cet accident terminel est bien fonction d'insuffisance surrénale et ne peut être rapporté à un réflexe nerveux. La mort subite joue un rôle important dans la séméiologie des surrénales : elle peut terminer chacune des formes précédentes du syndrome d'hypoépinéphrie ; elle peut aussi apparaître brusquement, d'emblée, chez un individu en pleine santé apparente, dent les lésions surréneles étaient latentes jusque-là ; elle constitue alors, en quelque sorte, une variété suraiguë, foudroyante, de l'hypoépinéphrie.

Les phénoménes que nous avons attribués à l'insuffisance surrénale, dans les cas où celle-ci évolue d'une meniére aiguë, ont parfois été considérés comme des symptômes banaux d'infection, sous prétexte qu'ils peuvent éclater à l'occasion d'une légère infection ; mais nous avons montré que celle-ci est inconstante ; que d'ailleurs les phénomènes réalisent une formule, identique dans tous les cas, qui traduit bien l'insuffisance surrénale ; qu'au surplus l'anatomie pathologique confirme l'existence de cet état.

SYNDROME D'HYPERÉPINÉPHRIE

Le *syndrome d'hyperépinéphrie* est le plus récemment connu : à la suite de la découverte de Josué que des injections répétées d'adréneline déterminent des lésions athéromateuses de l'aorte, Vaquez soutint que l'athérome et diverses autres menifestations cliniques corollaires étaient la conséquence de la circulation dans l'économie d'une plus grande quantité d'adrénaline, résultaient d'une hyperépinéphrie. De ces manifestations l'hypertension artérielle est l'essentielle, les autres n'en sont que dérivées ; et Vaquez a établi un syndrome d'hypertension artérielle dû à l'hyperépinéphrie. Ce syndrome comprend la céphalée, divers troubles euriculaires (vertiges, bourdonnements), des troubles oculaires (amaurose, gleucome), l'aphasie transitoire, des accès d'encéphalopathie convulsive, de l'hémiplégie transitoire, enfin la mort subite.

Vaquez décrit trois modalités cliniques de ce syndrome : une hypertension transitoire, qu'on trouve au cours d'affections aiguës, telles

que la colique de plomb ou l'éclampsie; une hypertension oscillante ou instable; et une hypertension permanente, qu'on rencontre dans les affections chroniques, telles que les néphrites interstitielles ou l'intoxication saturnine.

Mes recherches cliniques et la revision critique des faits connus actuellement m'ont amené aux conclusions suivantes concernant la conception si intéressante de M. Vaquez :

En envisageant séparément les rapports des surrénales avec l'athérome et avec les néphrites, nous dirons que :

1° Si la propriété de l'adrénaline de provoquer l'athérome aortique est un fait démontré, par contre le mécanisme de cette action n'est pas élucidé; enfin, il n'est pas certain que l'athérome de l'homme soit toujours d'origine surrénale; certains faits toutefois montrent que cette pathogénie ne peut pas être écartée complètement, et que l'hyperépinéphrie explique peut-être un certain nombre de cas.

2° L'intoxication due à l'imperméabilité rénale provoque des altérations des surrénales, caractérisées en général par l'hyperplasie corticale de l'organe. Ces lésions, d'ailleurs inconstantes, font partie du tableau anatomique de l'insuffisance rénale. Elles traduisent la suractivité des surrénales, au moins de leur substance corticale. Mais le rôle de ces altérations des surrénales dans la séméiologie et l'évolution des néphropathies n'est nullement démontré : en particulier les faits tendent à placer l'hypertension artérielle sous la dépendance non pas de l'hyperépinéphrie, mais de l'obstacle apporté mécaniquement à la circulation sanguine par l'imperméabilité rénale.

En résumé, l'hyperépinéphrie corticale existe dans certaines affections du rein, mais elle n'est pas la cause de l'hypertension artérielle observée dans ces affections. Ces deux phénomènes, hyperépinéphrie et hypertension, sont la conséquence de l'imperméabilité rénale.

Syndrome addisonien.

Les éléments constitutifs des deux syndromes précédents s'expliquent très bien par la suractivité ou par la diminution des fonctions glandulaires de la surrénale. Au contraire celles-ci ne sauraient expliquer la mélanodermie, qui n'a pas, de façon certaine, été reproduite par la destruction de cet organe; par contre, elle s'est manifestée parfois indépendamment de toute lésion des surrénales; enfin elle est tout à fait inconstante dans les altérations de celles-ci. C'est pourquoi, avec Sergent, nous avons distrait du cadre de l'insuffisance surrénale la mélanodermie, pour en faire un symptôme d'ori-

gine sympathique, attribuant sa production à des troubles soit des cellules sympathiques de la substance médullaire, soit de celles qu'Alezais et Arnaud ont décrites dans la gaine conjonctive de l'organe. Cette interprétation est conforme aux données de la physiologie expérimentale et de l'anatomie pathologique humaine.

La mélanodermie représente donc un syndrome sympathique, avec peut-être certains phénomènes douloureux et digestifs.

La mélanodermie constitue l'élément essentiel du syndrome addisonien, ayant pour ainsi dire une valeur de définition; elle peut le constituer exclusivement. Il peut, au contraire, s'y associer des phénomènes d'insuffisance surrénale; ceux-ci évoluent lentement, formant avec la mélanodermie ce que les classiques appellent la maladie d'Addison; ou bien ils peuvent brusquement compliquer la mélanodermie et terminer la maladie.

En résumé, nous comprenons le syndrome addisonien comme un syndrome toujours chronique, qui comprend comme éléments symptomatiques : 1° la mélanodermie et peut-être quelques autres phénomènes douloureux et digestifs, constituant le syndrome sympathique; 2° il s'y ajoute parfois un syndrome chronique d'insuffisance surrénale qui est essentiel et constant et, à titre de complication, le syndrome d'hypoépinéphrie aiguë ou suraiguë; enfin 3° des signes généraux relevant de la maladie causale.

DIAGNOSTIC

La connaissance du syndrome d'insuffisance surrénale pure, principalement dans ses formes suraiguë et aiguë a la plus grande importance au point de vue du diagnostic.

Les médecins, ne connaissant que le syndrome addisonien, ne pouvaient, jusqu'à nos recherches, songer à des lésions des surrénales devant le syndrome, si diffèrent de celui-ci, que nous avons décrit. Ces erreurs peuvent désormais être évitées et l'ont été à l'occasion d'un certain nombre de cas, qui ont été publiés.

Au point de vue médico-légal, nous avons montré qu'il faut toujours penser, au cas de mort subite, à une altération destructive des surrénales.

En outre, ces études ont permis de poursuivre la recherche de l'insuffisance surrénale dans les maladies, en s'aidant à la fois des signes cliniques et des lésions nécropsiques (diphtérie, scarlatine, etc.).

Il est d'outant moins indifférent de dépister l'hypoépinéphrie qu'on a pu la combattre par des moyens spécifiques; on sait en effet les heureux effets de l'adrénaline, employée dans les infections.

PATHOLOGIE SPÉCIALE DES SURRÉNALES

Nosographie de la surrénale.

(Nos 10, 24, 44.)

Jusqu'ici dans toutes les descriptions, un seul chapitre absorbe la pathologie surrénale, celui de la maladie d'Addison. Avec Sergent, nous nous sommes efforcés de combattre cette conception erronée. Les faits, décrits par Addison, ont trait à un syndrome, que l'on rencontre le plus souvent au cours d'affections surrénales, mais que l'on peut aussi trouver en dehors d'elles; c'est ce qui a fait naître toutes les discussions sur sa pathogénie.

En réalité, à côté de ce syndrome, il en existe d'autres, qui traduisent plus proprement, nous l'avons dit, les adultérations des surrénales, alors que celles-ci n'engendrent le syndrome addisonien qu'indirectement, par l'intermédiaire du sympathique. Il convient donc d'élargir les cadres de la pathologie surrénale, et, après avoir dégogé les divers syndromes qui expriment en clinique les adultérations de l'organe, de décrire séparément les diverses affections qui peuvent l'atteindre; en un mot, il convient d'adopter pour lui les mêmes règles nosographiques qui servent pour les autres organes de l'économie.

A ce point de vue nous avons proposé de classer les faits actuellement connus dans les affections suivantes :

Surrénalites { aiguës, subaiguës, chroniques;
Tuberculose surrénale;
Syphilis surrénale;
Néoplasmes surrénaux.

et nous avons apporté quelques faits nouveaux pour quelques-unes de ces affections.

Formes anatomo-cliniques des surrénalites.

(Nos 44, 54, 55.)

J'ai divisé l'histoire anatomo-clinique des surrénalites en trois formes, individualisées par l'évolution.

Les *surrénalites aiguës* comprennent des formes congestives, des formes hémorragiques (lesquelles absorbent une partie des faits connus sous le nom d'hémorragies des surrénales), et des formes suppurées.

Elles se manifestent soit par quelques phénomènes d'hypoépinéphrie, soit par le syndrome d'insuffisance aiguë que j'ai décrit avec Sergent.

Les *surrénalites chroniques* peuvent être divisées, au moins provisoirement, en épithéliales et interstitielles; les premières se traduisent par l'hyperépinéphrie; les secondes réalisent une sorte de cirrhose, se traduisant par l'hypoépinéphrie; leur expression clinique se manifeste soit par la forme chronique du syndrome d'insuffisance surrénale, soit par un syndrome addisonien; à ce groupe ressortissent les faits décrits autrefois sous le nom d' « atrophie des surrénales ».

J'ai fait la revision critique des observations connues à ce moment, qui légitimaient et remplissaient les cadres que je proposais. Cette classification a servi de point de départ à des travaux, tels que la thèse de Sézary, sur les surrénalites scléreuses, qui a confirmé, en les étendant, toutes nos constatations.

En outre, nous avons fait connaître, avec Heitz, un cas jusqu'ici unique, de *surrénalite subaiguë*. Il s'agissait d'une femme âgée de trente-huit ans, qui mourut après quatre mois d'un état caractérisé par une asthénie progressive, des vomissements avec douleurs épigastriques, une tension artérielle de 6 à 7. L'autopsie vérifia l'origine surrénale de ce syndrome, reconnue pendant la vie: il existait une surrénalite, dont les caractères histologiques étaient ceux de l'hypoépinéphrie et attestaient la subacuité du processus par l'absence de sclérose.

Étiologie des surrénalites.

L'infection et l'intoxication sont la cause des surrénalites, comme celle de la plupart des déterminations viscérales pathologiques.

Ce sont les intoxications qui ont servi à définir expérimentalement l'histoire anatomo-pathologique de l'organe. C'est en effet à l'aide d'intoxications minérales chez le cobaye qu'avec Bigart j'ai montré que les surrénales réagissent tantôt par la suractivité de leur parenchyme, tantôt par sa déchéance. Ces altérations, constantes dans les conditions expérimentales, la pathologie humaine les réalise-t-elle? Dans quelle mesure interviennent-elles dans les processus toxiques chez l'homme? La question s'est surtout posée à propos de quelques intoxications exogènes ou endogènes, et j'y ai apporté la contribution personnelle qui suit :

Les surrénales dans l'intoxication saturnine.

(N° 55.)

Gouget s'est demandé si l'athérome provoqué par l'intoxication saturnine n'est pas consécutif aux lésions surrénales déterminées par le plomb. Pour émettre cette hypothèse, Gouget s'appuie sur l'observation d'un cobaye, empoisonné d'une manière lente avec ce métal, et qui présenta, à l'autopsie, des lésions aortiques et des surrénales presque doublées de volume.

Les expériences que j'ai faites avec Bigart, et que rappelle Gouget, nous ont permis d'apporter une contribution plus précise à l'interprétation proposée par cet auteur : les lésions des surrénales sont en effet constantes dans l'intoxication saturnine expérimentale, et elles relèvent du type morphologique spécial, que nous avons considéré comme traduisant la suractivité fonctionnelle de l'organe, l'*hyperépinéphrie*.

Toutefois, les altérations des surrénales ne sont pas constantes dans l'intoxication saturnine de l'homme; nous en citerons comme preuve un cas de Ménétrier, où, à l'autopsie d'un saturnin mort avec des accidents encéphalopathiques, les surrénales se montrèrent normales; il n'existait d'ailleurs pas d'athérome aortique.

Les surrénales dans l'intoxication biliaire.

(N° 82.)

L'intoxication biliaire provoque, dans les conditions expérimentales, des lésions surrénales; avec Bigart j'ai montré qu'elle détermine, outre la congestion hémorragique de la glande, une certaine

suractivité cellulaire dans l'intoxication aiguë, et l'hypoépinéphrie dans l'intoxication chronique.

Il nous a été difficile de retrouver avec précision, chez les sujets ictériques, des lésions homologues, car, dans les cas qu'il nous a été donné d'observer, d'autres facteurs de lésions surrénales s'ajoutaient à l'auto-intoxication biliaire. Nous ne sommes pas en mesure de faire la part de ces lésions dans le déterminisme de certains symptômes de la cholémie, qui évoquent l'idée d'une intervention des surrénales : mélanodermie, hypotension artérielle, asthénie. Gilbert et Lereboullet ont même signalé une mélanodermie à type addisonien, qui a été retrouvée par Gandy et Gouraud. C'est là une question qui doit être tenue en réserve et réclame de nouvelles études.

Tuberculose surrénale.

(N[os] 44, 78.)

Formes cliniques. — J'ai montré avec Sergent que la tuberculose surrénale peut rester latente, ou se traduire par le syndrome addisonien, cas le plus commun, ou par l'un des syndromes d'insuffisance pure, syndrome suraigu, aigu, subaigu ou chronique.

Anatomie pathologique. — La tuberculose provoque, au niveau des surrénales comme dans les autres organes, des lésions folliculaires et des lésions non folliculaires.

Les premières ont été seules étudiées jusqu'ici, parce qu'elles aboutissent parfois à la caséification destructive de l'organe et à la mort, après l'une des modalités cliniques sus-mentionnées.

Les secondes étaient au contraire insuffisamment décrites; avec Bigart j'ai repris leur étude.

Les surrénales des tuberculeux non addisoniens présentent un type anatomo-pathologique commun assez constant; il est caractérisé par une sclérose jeune péri-capillaire, étendue à tout l'organe; une lymphocytose diffuse, surtout marquée dans la substance médullaire; et les modifications cellulaires de l'hypoépinéphrie qui peuvent aller jusqu'à l'atrophie complète des cellules dans les scléroses intenses avec lobulation de l'organe; mais ce processus général comporte des zones partielles d'hyperépinéphrie, dans la substance médullaire et dans la substance corticale, où nous les avons différenciées des lésions d'hyperplasie nodulaire, que l'on rencontre parfois également. Ces deux ordres d'altérations avaient été confondus jusqu'ici par les auteurs.

A ces altérations, il peut parfois s'en surajouter d'autres (amylose, adénomes, tubercules).

Laffitte et Moncany, puis Laignel-Lavastine ont prétendu que ces lésions jouent un rôle dans la production de certains symptômes présentés par ces malades, surtout la mélanodermie ; les faits que nous avons observés ne nous permettent pas de souscrire à cette opinion.

Nos conclusions ont été confirmées dans un travail ultérieur de Sézary.

CHAPITRE III

FOIE

Lithiase biliaire.

(Nos 1, 75, 79.)

Évolution de la cholélithiase. — Il était classique, depuis les travaux de Bouchard, de considérer la lithiase biliaire comme la conséquence de troubles humoraux, rapportés par cet auteur au ralentissement de la nutrition, et de ranger cette maladie dans la grande famille pathologique de l'arthritisme. Les accidents provoqués par les calculs ainsi formés sont d'abord dus à leur migration; ce sont des accidents mécaniques, qui caractérisent la première période, aseptique, de la maladie. Plus tard survient l'infection secondaire des voies biliaires, avec le cortège des accidents infectieux qui en dérivent : c'est la seconde période, septique, de la maladie.

Aujourd'hui, quel que soit le rôle joué par le terrain offert par le malade, un fait paraît acquis, c'est que la cholélithiase est d'origine infectieuse, que d'emblée l'infection biliaire règne dans cette maladie, et qu'il semble donc inexact de parler de phase aseptique de la cholélithiase.

Mais la septicité de la bile ne suffit sans doute pas à provoquer la formation de calculs; à l'état normal, en effet, la bile est septique; elle contient toujours au moins des microbes anaérobies (Gilbert et Lippmann). Pour que des calculs s'y forment, il faut que l'infection gagne les parois des canaux; il est permis de supposer que cette atteinte se produit sous l'influence de conditions locales ou géné-

rales, qui exaltent la virulence des microbes normaux de la bile, ou qui y introduisent des germes étrangers. Grâce à la stagnation de la bile dans la vésicule, ces parasites se localisent sur cet organe, provoquent une cholécystite. C'est lorsque la cholécystite infectieuse, ainsi déterminée, est légère, atténuée, et évolue sur un mode lent et chronique, qu'elle devient lithogène; l'expérimentation le démontre. Ainsi donc la cholélithiase n'est que la conséquence lointaine d'une cholécystite atténuée et chronique. De fait, les recherches de Tripier et Paviot et d'autres auteurs ont montré l'existence constante de lésions inflammatoires de cholécystite chez les calculeux.

Lorsque les calculs sont formés, ils fournissent, par l'irritation des parois et par la stagnation de la bile qu'ils provoquent, des conditions excellentes d'exaltation de virulence de l'infection locale, qui les a engendrés. Ainsi surviennent des poussées de cholécystite aiguë, qui peut rester catarrhale, ou qui peut devenir purulente. Chacune de ces poussées de cholécystite aiguë s'accompagne d'un certain degré de réaction péritonéale, et la péricholécystite se développe à l'occasion de ces poussées inflammatoires; des péritonites périvésiculaires aiguës, suppurées, peuvent se déclarer, ou bien une péricholécystite chronique évolue lentement, engainant la vésicule de fausses membranes. Telle est la première phase, vésiculaire, de la lithiase biliaire.

Mais l'infection n'en reste pas là : dans une seconde phase elle gagne les voies biliaires, peut-être entraînée par le passage des calculs dans ces voies; l'angiocholite vient compliquer la cholécystite; c'est la phase cholédocique de la lithiase biliaire. Il convient dorénavant dans l'histoire de cette maladie, de distinguer nettement ces deux étapes, dont la différenciation est de la plus haute importance; le pronostic en effet change du tout au tout à partir de cette période pour deux raisons : l'infection des voies biliaires est beaucoup moins accessible et beaucoup plus rebelle que celle de la vésicule; en second lieu, l'infection menace dés lors le foie; et lorsque l'infection hépatique est réalisée, lorsque la cholélithiase franchit sa dernière étape, étape hépatique, provoquant, suivant le cas, soit de la cirrhose, soit des abcès de l'organe, la maladie change de face, pour ainsi dire : d'affection biliaire, elle devient affection hépatique, ce qui implique des conséquences physio-pathologiques et par conséquent des notions de pronostic tout à fait nouvelles et différentes. Telle est l'évolution spontanée de la cholélithiase.

Pour être complet, il nous faudrait ajouter les complications plus ou moins rares, qui peuvent venir se surajouter aux accidents précé-

dents, lesquels constituent son histoire propre : les péritonites généralisées avec ou sans perforation de la vésicule, les pancréatites, les pyléphlébites, le cancer de la vésicule, les pleurésies, les septicémies (endocardite infectieuse).

Enfin des accidents mécaniques peuvent exister dans la cholélithiase : il en est ainsi de la migration de calculs, vérifiée par leur présence dans les selles, de l'oblitération du canal cystique avec hydropisie de la vésicule, de l'oblitération du cholédoque, de l'obstruction intestinale. Mais ces accidents sont relativement rares, ils ne jouent qu'un rôle secondaire dans l'histoire de la cholélithiase; le rôle principal revient aux accidents infectieux.

Ainsi donc l'histoire de la lithiase biliaire ne doit pas être divisée en deux stades, aseptique et septique. La septicité existe d'emblée, mais les accidents qu'elle engendre se déplacent : la cholélithiase est d'abord localisée à la vésicule, puis elle gagne les voies biliaires, enfin elle frappe le foie. Chacune de ces étapes de la maladie est justiciable de considérations pronostiques et, nous le verrons, d'indications thérapeutiques différentes; il est donc important de savoir les distinguer. La clinique permet ce diagnostic dans la plupart des cas.

Séméiologie de la cholélithiase. — Tant qu'on distinguait les accidents de la cholélithiase en accidents mécaniques et accidents infectieux, les premiers, attribués à la migration des calculs, comprenaient les symptômes les plus fréquents et les plus importants : la colique hépatique et l'ictère par obstruction.

J'ai soutenu que cette manière de voir est erronée. La colique hépatique est un syndrome, qui traduit des états pathologiques différents, relevant d'un mécanisme presque toujours infectieux (Tripier et Paviot, Riedel, Kehr).

On l'observe avec des variantes dans les cholécystites légères, et les cholécystites graves, qui marquent, suivant les cas, la première étape, vésiculaire, de la maladie. Or, il y a intérêt pour le malade à ce que le diagnostic soit précisé; le médecin ne doit pas se contenter de celui de colique hépatique, qui ne donne aucun renseignement sur l'état anatomique des voies biliaires, aucune indication thérapeutique autre que l'indication symptomatique, tout à fait insuffisante.

J'ai mentionné les diverses variétés cliniques de ces cholécystites et péricholécystites; j'ai signalé, à l'aide d'observations personnelles, les difficultés du diagnostic et les moyens de le poser : dans l'une, une péricholécystite récente, légère; dans une autre une péricholécystite grave, ancienne, évoluaient sous le masque trompeur de coliques hépatiques; dans une troisième, la péricholécystite avait été

prise pour une appendicite aiguë, comme dans les faits, où le professeur Dieulafoy a mis en lumière les relations entre ces deux affections, apparentées par le voisinage du péritoine.

En résumé si la colique hépatique est provoquée dans un petit nombre de cas par la migration de calculs, que l'on retrouve alors dans les fèces, la plupart du temps ce syndrome traduit les diverses modalités de la cholécystite : il s'accompagne alors de fièvre, d'une réaction péritonéale plus ou moins marquée; enfin l'issue de calculs par les fèces n'existe pas. La colique hépatique représente donc le syndrome de la phase vésiculaire de la cholélithiase. L'ictère n'en fait pas partie.

Ce symptôme marque l'atteinte des voies biliaires principales. Il apparaît le plus souvent à la suite de coliques hépatiques, qui jusque-là avait été anictériques. Ordinairement il est d'abord éphémère; il s'agit de poussées d'angio-cholécystite. Ce n'est que plus tard qu'il peut s'installer en permanence; c'est dans ces cas qu'il était attribué autrefois à l'obstruction mécanique du cholédoque. Cette éventualité se produit parfois. Mais souvent, l'ictère, dit par obstruction, est en réalité le symptôme de l'infection cholédocique (Ehret et Stolz). Il peut s'observer sans oblitération du cholédoque, et des oblitérations calculeuses de ce canal ont été rencontrées sans qu'il y ait eu d'ictère; j'en ai rapporté une observation personnelle, où le calcul était enclavé dans l'extrémité ampullaire du calcul, sans que j'eusse noté d'ictère pendant la vie.

L'ictère par angiocholite n'apparaît que longtemps après les coliques hépatiques par cholécystite; dans 10 p. 100 des cas, d'après Riedel, il est contemporain. Cela tient soit à une infection précoce du cholédoque, soit peut-être à une localisation primitivement cholédocique de l'infection lithogène. Mon observation, sus-mentionnée, de calcul ampullaire laisserait croire à l'existence de cette forme anatomo-clinique, car il n'existait pas de calculs dans les autres segments des voies biliaires, et la vésicule était dilatée comme l'ensemble des voies biliaires, contrairement à la règle de Courvoisier-Terrier; or, on sait bien que la rétraction de la vésicule, observée généralement dans l'obstruction calculeuse du cholédoque, est due à la cholécystite.

Thérapeutique. — Indications chirurgicales dans la cholélithiase. — Autrefois, l'intervention opératoire était réservée aux complications rares (péritonite, occlusion intestinale) de la cholélithiase; puis elle a été acceptée pour les accidents septiques, refusée aux accidents mécaniques (Chauffard).

Or, comme on sait que tous les accidents sont de nature infectieuse,

cette distinction paraît inexacte. En outre la lithiase biliaire étant une affection locale et non générale, infectieuse et non humorale; ses lésions tendant à s'étendre progressivement à tout l'appareil biliaire, puis au foie, en même temps qu'à se compliquer d'autres désordres (péritonéaux, intestinaux, pancréatiques, septicémiques), il paraît logique de combattre cette infection par les moyens les plus directs et les plus rapides; il convient d'enlever les calculs, qui entretiennent cette infection, et d'aseptiser les voies biliaires. Les méthodes lithotriptiques comme les antiseptiques médicamenteux restant le plus souvent inefficaces, c'est à la chirurgie de remplir cette double indication.

J'ai développé les raisons qui militent en faveur de cette manière de voir : la bénignité et l'efficacité de l'opération faite précocement, opposées à la gravité de l'évolution spontanée de la lithiase biliaire, incontestable si l'on tient compte de la fausseté des « guérisons cliniques », et des réveils souvent tardifs de l'infection biliaire. Quant au moment qu'il convient de fixer pour intervenir, c'est, suivant nous, lorsque, le traitement médical essayé ayant fait la preuve de son insuffisance, on craint de voir l'infection vésiculaire gagner les voies principales. En effet, à ce second stade, l'état du malade serait plus grave en raison de la plus grande étendue de l'infection et de l'intoxication cholémique, et l'opération serait moins facile, moins efficace, plus redoutable.

Tuberculose hépatique.

Cirrhose hypertraphique graisseuse diffuse.

(N° 57.)

On connaît actuellement deux variétés de tuberculose hépatique aiguë, la cirrhose hypertrophique graisseuse d'Hutinel-Sabourin, et la cirrhose hypertrophique diffuse de Gilbert, Garnier et Castaigne. Une observation personnelle, publiée avec Sabaréanu, nous a permis de les rapprocher, en montrant qu'elles ne sont séparées, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, que par des caractères accessoires, contingents et variables, qui ne suffisent pas à établir deux entités distinctes.

Syphilis hépatique.

Ictère splénamégalique syphilitiqus tardif.
(N° 60.)

J'ai signalé, à l'aide d'une observation personnelle, une forme non encore décrite de syphilis hépatique : il s'agit d'un ictère avec fièvre, splénomégalie, apparaissant plusieurs années après le chancre, et accessible au traitement spécifique. J'ai montré les raisons qui permettent d'attribuer ces faits à une hépatite légère, et de les rapprocher de l'hépatite syphilitique avec ictère chronique, décrite par Hanot, dont ils représenteraient les stades initiaux.

L'infection syphilitique réaliserait donc les diverses étapes du processus qui mène des ictères infectieux catarrhaux aux ictères infectieux splénomégaliques, et jusqu'aux cirrhoses biliaires, suivant l'enchaînement de faits, qui a été mis en lumière par le professeur Gilbert pour les autres infections.

CHAPITRE IV

GLANDE THYROIDE

Le cœur des goitreux.
(N° 91.)

La physiologie a fait connaître les relations de la thyroïde et de l'appareil circulatoire; par sa situation topographique, par ses connexions vasculaires, enfin par ses fonctions glandulaires, la thyroïde exerce une influence sur le fonctionnement du cœur et des vaisseaux.

On comprend qu'à l'état pathologique cette solidarité se manifeste; de fait, des troubles circulatoires importants font partie des deux grands syndromes de la pathologie thyroïdienne : le syndrome myxœdémateux et le syndrome basedowien.

Dans ces dernières années, les médecins allemands ont appelé

l'attention sur l'existence de symptômes cardiaques chez les sujets porteurs de goitre simple. (Rose, Kraus, Minnich, Zesas). Mais jusqu'ici la littérature française était restée pauvre de documents.

Avec Cawadias, j'ai essayé d'écrire ce chapitre de pathologie. Nous avons classé les faits actuellement connus en trois formes cliniques :

1° *Forme bénigne*. — Le goitre est de volume variable. Il peut être très petit, parfois rétrosternal, et peut être méconnu.

Les malades se plaignent parfois de palpitations; dans d'autres cas, ils ont des crises douloureuses légères à forme angineuse. Ils éprouvent souvent la sensation d'un poids sur la région précordiale. Les signes fonctionnels sont peu accentués, quelquefois nuls, et alors seuls les signes physiques existent.

A l'examen, on trouve de l'hypertrophie cardiaque.

A l'auscultation on perçoit la présence de souffles extra-cardiaques. Ils sont doux, mésosystoliques, et sont dépendants des mouvements respiratoires. Le cœur manifeste une tendance au rythme pendulaire.

Le pouls n'est pas toujours rapide lorsque le malade est au repos; mais, à la suite du plus léger mouvement, de trois ou quatre génuflexions par exemple, il s'accélère notablement.

En résumé, nous avons affaire à des goitreux chez lesquels le cœur est hypertrophié. Cette hypertrophie ne se traduit que par des signes fonctionnels discrets, ou reste latente. Ce qui prédomine, c'est le phénomène objectif de l'hypertrophie cardiaque. On le trouve très fréquemment si on examine systématiquement le cœur des goitreux.

2° *Forme moyenne*. — Elle peut succéder à la précédente. Les malades se plaignent surtout de palpitations cardiaques survenant soit d'une façon spontanée, soit à l'occasion du moindre effort, de la plus légère émotion; elles peuvent altérer l'état général au point d'amener le dépérissement du malade.

Le cœur bat rapidement : on trouve 80 pulsations à la minute, jusqu'à 140 sous l'influence de l'effort. On ne constate, à l'examen de l'organe, que l'hypertrophie du ventricule gauche, et encore inconstamment.

En plus de ces troubles cardiaques, on note parfois chez ces malades de l'hyperhidrose, du dermographisme, du tremblement. Ce symptôme a les mêmes caractères que le tremblement basedowien; il est constitué par de petites oscillations très rapides, augmente à la suite d'émotions, et est surtout localisé aux membres supérieurs.

Il n'y a pas de signes oculaires; c'est là un fait sur lequel insistent beaucoup les auteurs. Les yeux sont quelquefois signalés comme

brillants, signe d'appréciation discutable, mais il n'y a jamais d'exophtalmie.

Les accidents cardiaques peuvent s'arrêter ou évoluer très lentement sous l'influence d'un traitement approprié. Dans d'autres cas, ils suivent une marche progressive et aboutissent à la forme grave.

3° *Forme grave.* — Une série de faits de passage relie les cas moyens aux cas graves.

Dans la forme grave du cœur goitreux, il s'agit d'individus chez lesquels le goitre, déjà ancien, augmente peu à peu de volume et entre en contact plus intime avec les voies respiratoires supérieures qu'il comprime. Les premiers signes de compression passent inaperçus. La voix devient un peu enrouée, le malade est un peu essoufflé à la suite d'une marche, d'un effort quelconque. Il contracte facilement des affections bronchiques; sous l'influence de cette gêne respiratoire se développent des troubles dans la circulation pulmonaire. Puis l'évolution se poursuit rapidement. Le cœur droit fléchit, et les malades entrent dans l'asystolie avec son cortège symptomatique habituel : œdèmes, crises de dyspnée, hypertrophie du foie. Une fois installée, l'asystolie des goitreux évolue rapidement vers la mort; la digitale n'est d'aucun secours : Potain l'avait déjà remarqué. Les malades peuvent mourir d'embolie pulmonaire, de syncope; c'est à ces causes qu'il faut rapporter les cas de mort subite chez les goitreux.

A l'autopsie, on trouve, chez ces individus, le cœur droit dilaté. Le muscle cardiaque est pâle et présente la dégénérescence graisseuse.

Ces accidents cardiaques ont été observés non seulement chez les goitreux, mais aussi chez des sujets atteints d'autres affections thyroïdiennes, en particulier de tumeurs malignes de l'organe, et même de simples thyroïdites.

Les accidents cardiaques des goitreux, en dépit des analogies cliniques qui les apparentent à certains symptômes de la maladie de Basedow, ne doivent être confondus ni avec les formes frustes de cette affection, ni avec les « goitres basedowifiés ».

En effet, dans les formes frustes du syndrome basedowien, un ou plusieurs symptômes manquent, même parmi les symptômes essentiels; mais quelques signes existent qui viennent donner la signature basedowienne au syndrome clinique; celui-ci ne se réduit pas à l'association constante de goitre et de phénomènes cardiaques. En outre, les troubles observés se sont développés concomitamment, ou pour

ainsi dire, en série; il ne s'agit pas de goitre longtemps simple, compliqué à un moment donné d'accidents cardiaques.

Au contraire, c'est bien cette évolution en deux temps que l'on constate dans les cas de goitres dits basedowifiés. Mais, ici, notre première remarque acquiert encore plus de force : dans les goitres basedowifiés, plusieurs des éléments du syndrome de Basedow, sinon tous, surgissent au cours du goitre simple; il ne s'agit pas seulement de phénomènes cardiaques. En particulier, l'exophtalmie semble un des signes cardinaux, ainsi que les symptômes névropathiques. Donc, ce qui paraît caractéristique de ce que l'on doit appeler « le cœur goitreux », c'est l'association pure des symptômes cardiaques et du goitre, la tumeur thyroïdienne étant le phénomène primitif, et les troubles circulatoires survenant secondairement.

Mais, si l'autonomie clinique du « cœur goitreux » est légitime, les accidents que ce groupement renferme sont apparentés au syndrome basedowien par des liens pathogéniques.

Oswald et de Cyon, ayant reconnu l'action modératrice de l'iodothyrine sur le cœur, en ont conclu que les accidents cardiaques des goitreux sont la conséquence d'insuffisance thyroïdienne.

Nous avons combattu cette manière de voir.

En premier lieu, l'action de l'iodothyrine sur le cœur a été étudiée par ces auteurs à l'aide d'injections intraveineuses. Mais, si cette substance dérive de la fixation de l'iode de l'organisme par un produit de sécrétion thyroïdien, cela n'implique pas que l'iodothyrine circule dans l'organisme, bien au contraire.

En second lieu, la thyréoglobuline non iodée est inactive; or, d'après Oswald, il n'existe que de cette substance dans les goitres parenchymateux qui sont principalement ceux qui se compliquent d'accidents cardiaques.

En outre, les résultats expérimentaux mêmes de de Cyon et Oswald ont été contestés. Kraus (de Berlin) et Dietrich Gerhardt (de Iéna), qui ont voulu les contrôler, n'ont pas abouti aux mêmes constatations.

Enfin, nous rappellerons que la thyréoglobuline n'est pas le seul produit de la glande, que la fonction de celle-ci à l'égard de l'iode n'est pas sa seule fonction. On admet actuellement la pluralité des fonctions de la thyroïde et la multiplicité de ses sécrétions. Aussi, ne peut-on conclure de l'abondance du colloïde à l'état fonctionnel global de l'organe, ni des propriétés d'un des produits de sécrétion aux effets de la glande sur l'organisme, surtout dans les conditions pathologiques qui influencent sans doute différemment ou inégalement ses diverses fonctions.

Enfin la théorie de de Cyon et Oswald heurte les données de la clinique.

En effet, s'il est un syndrome que l'on peut, avec certitude, imputer à l'athyroïdie, c'est le myxœdème. Or ce syndrome comprend des phénomènes circulatoires contraires à ceux du cœur goitreux. Le syndrome basedowien paraît s'opposer trait pour trait au syndrome myxœdémateux; c'est une des raisons qui ont fait incriminer l'hyperthyroïdie dans sa production. Et nous connaissons la parenté du cœur goitreux et du syndrome basedowien. En outre, il ne paraît pas contestable aujourd'hui que l'opothérapie thyroïdienne a provoqué l'apparition de phénomènes qui rappellent ceux du syndrome de Basedow; à coup sûr, des symptômes cardiaques, analogues à ceux du cœur goitreux, relèvent du thyroïdisme thérapeutique.

Enfin, quelques examens anatomiques récents ont décelé des stigmates d'hyperthyroïdie à des autopsies de basedowiens (Kocher, Mac Callum).

Nous avons donc conclu que, dans la pathogénie du cœur goitreux, il faut faire intervenir, au premier chef, le trouble des fonctions thyroïdiennes qui semblent en état de suractivité, au moins pour certaines d'entre elles. C'est là l'opinion défendue par Hofmeister, Krauss, Dietrich Gerhardt. Au second rang, et pour certains cas, il convient peut-être de faire une place à des troubles mécaniques résultant de la sténose de la trachée par la tumeur thyroïdienne. Cette pathogénie établit le lien entre le syndrome du cœur goitreux et le syndrome de Basedow, que la clinique doit distinguer.

CHAPITRE V

CŒUR

Tuberculose expérimentale du cœur et de l'aorte.

(Nos 61, 64, 73.)

Dans des expériences, faites en collaboration avec Salomon, j'ai réalisé avec le bacille de Koch diverses lésions cardio-aortiques, en particulier une endocardite primitive tuberculeuse, à lésions fibrineuses,

et mis en lumière certains faits importants au point de vue de la pathologie généralo comme de la pathologie du cœur.

1° Reproouction expérimentale de l'enoocardite tuberculeuse primitive. — Jusqu'ici, la tuberculose de l'endocarde n'avait été reproduite expérimentalement que par Michaëlis et Blum, par l'injection intra-veineuse de bacilles de Koch, associée à un traumatisme des valvules aortiques.



Fig. 10. — Cœur d'un chien inoculé par voie carotidienne. On voit les granulations tuberculeuses de l'endocarde, des sigmoïdes et de l'endaorte.

Nous avons pu créer une endocardite primitive tuberculeuse, sans traumatisme préalable. Nous nous sommes servis, à cet effet, d'une technique nouvelle qui consiste à inoculer la culture bacillaire, directement, dans le ventriculo gauche du cœur de lapins; nous avons inoculé des chiens par la carotide.

Sur huit animaux, cinq ont présenté des lésions : c'étaient des granulations tuberculeuses, de l'aspect habituel, localisées sur l'endaorte, la face interne du ventricule gauche, du ventricule droit, la face ventriculaire des valvules auriculo-ventriculaires, dans le myocarde et sous le péricarde.

Nos expériences sont donc les premières qui créent une endocardite tuberculeuse par la simple inoculation de bacilles, sans traumatisme valvulaire.

C'est en quelque sorte la reproduction dans le domaine expérimental de ces formes d'endocardite tuberculeuse mises en lumière chez l'homme par Œttinger, Jousset et Braillon, qui sont primitives, évoluant avec les allures d'une endocardite infectieuse banale, chez des sujets qui ne présentent pas de symptômes évidents de tuberculose, alors qu'on ne connaissait autrefois que les endocardites secondaires, entées sur des déterminations tuberculeuses antérieures avérées.

2° Lésions de la tuberculose primitive expérimentale de l'endocarde. — Dans les cas de Jousset et Braillon, les lésions sont celles



Fig. 11. — Coupe à travers une granulation de l'endocarde. Dans la profondeur, on voit un nodule folliculaire du myocarde.

des endocardites infectieuses communes : bourgeons de fibrine et infiltration leucocytique. Il en est de même dans les faits expérimentaux que nous avons obtenus.

Nous avons insisté sur le contraste entre l'aspect macroscopique et la structure histologique des granulations de l'endocarde. A l'œil nu, ces granulations ressemblent à des petits tubercules crus. Au microscope, elles apparaissent constituées par un simple dépôt de fibrine, contenant des bacilles de Koch dans ses mailles.

La présence du bacille autant que le déterminisme expérimental de ces altérations en certifie l'origine.

Depuis nos recherches, Barbier a montré des cœurs d'enfants porteurs de lésions tout à fait identiques, aux points de vue macroscopique et microscopique.

3° Lésions des autres régions cardio-aortiques. — Dans les mêmes expériences, sur les mêmes animaux, nous relevions, à côté des gra-

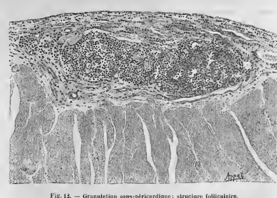


Fig. 12. — Granulation sous-péricardique; structure folliculaire.

nulations de l'endocarde, des granulations d'aspect identique sur l'aorte, dans le myocarde, sous le péricarde.

Au microscope, nous vîmes que les granulations du myocarde et du tissu sous-péricardique avaient la structure folliculaire, plus ou moins typique, commune. Au contraire, les granulations de l'aorte étaient fibrineuses, comme celles de l'endocarde.

La présence simultanée, dans les mêmes expériences, de follicules du myocarde et de lésions fibrineuses de l'endocarde tendrait à montrer que la spécialisation réactionnelle des tissus détermine la nature des lésions dues au bacille de Koch, au niveau du cœur; ces faits sont à rapprocher de celui qu'a rapporté Péron, où l'inoculation en surface de la plèvre par le bacille de Koch y provoque également des lésions fibrineuses.

Péricardite rhumatismale aiguë.

(N° 2.)

A l'occasion d'une observation personnelle, j'ai signalé quelques particularités cliniques (signe de Pins sans épanchement ; douleurs pseudo-angineuses).

Péricardite tuberculeuse.

(N° 56.)

Tuberculose généralisée du cœur (endocarde, myocarde, péricarde en symphyse totale), pièce recueillie à l'autopsie d'une granulie.

Embolie de l'artère rénale avec infarctus total du rein chez un asystolique.

(N° 48.)

La nécrose du parenchyme rénal était complète et totale ; on observait le début de phénomènes de réparation dus à des cellules conjonctives. Je n'ai pas trouvé dans la littérature d'autre cas d'infarctus total du rein.

Les cardio-rénaux.

(N°s 50, 51, 52, 59.)

J'ai analysé le type clinique communément désigné sous le nom de « cardio-rénal ».

Ce terme, qui exprime fidèlement un complexus de symptômes, se justifierait en pathologie générale par la parenté qui unit le cœur et le rein dans leurs affinités et leurs déterminations morbides. Mais en réalité les malades qui présentent ce type sont toujours soit des cardiaques avec répercussion rénale de leur cardiopathie, soit des néphritiques interstitiels avec répercussion cardiaque de leur néphropathie, soit des angioscléreux avec majoration organique et fonctionnelle sur le cœur ou sur le rein. Les deux premiers cas peuvent être discernés par une analyse clinique avertie. Le troisième au contraire

réalise un ensemble symptomatique assez constant, aussi bien lorsqu'il s'agit d'angioscléreux, porteurs surtout de lésions du myocarde, que lorsqu'il s'agit d'angioscléreux, porteurs surtout de lésions du rein.

Ici la physiologie pathologique peut venir utilement au secours de la clinique : chez les angioscléreux myocardiques, la perméabilité rénale se montre conservée comme chez tous les cardiaques ; chez les angioscléreux néphritiques, elle est diminuée, comme chez tous les brightiques interstitiels. Ainsi peut-on pour chaque cas reconnaître le mécanisme des accidents, et l'affection qu'on a à combattre.

En effet, cette dissociation du type cardio-rénal en cardiaques et en rénaux n'a pas qu'un intérêt spéculatif ; elle entraîne des conséquences pratiques importantes : j'ai constaté que chez les cardiorénaux qui ne sont en réalité que des cardiaques, la médication digitalique exerce ses heureux effets ; chez les autres, au contraire, elle est inefficace ; ce sont ici les méthodes, utilisées contre l'imperméabilité rénale, qui suppriment les accidents.

Il semble donc que le médecin doit désormais ne plus se contenter de l'étiquette de « cardio-rénal », mais pousser plus loin l'analyse clinique et physiologique, de manière à pouvoir, par un diagnostic plus pénétrant, établir des indications thérapeutiques utiles et exactes.

CHAPITRE VI

POUMONS

Signes de tuberculose pulmonaire sans tubercules à l'autopsie. (N° 93.)

A propos d'une communication de F. Bezançon, qui remet en discussion la valeur séméiologique des signes classiques de la tuberculose pulmonaire initiale, j'ai rapporté trois observations de malades chez lesquels j'avais relevé des signes physiques paraissant indiquer une tuberculose pulmonaire certaine, et où l'autopsie révéla l'absence de lésions phymateuses.

Chez le premier, altérations du murmure vésiculaire aux deux sommets, fixes et constantes. A l'autopsie : simple congestion sans tubercules. Le malade était mort d'un épithélioma œsophagien, diagnostiqué d'ailleurs pendant la vie.

Chez le second, ancien pleurétique, mêmes signes avec, en plus, des craquements : pas de tubercules à l'autopsie. Il s'agissait d'une syphilitique à localisations multiples, osseuses en particulier.

Chez le troisième, brightique, mêmes signes et même absence de lésions tuberculeuses. La congestion des sommets était responsable des symptômes.

J'ai conclu de ces faits que les signes de la tuberculisation initiale des poumons peuvent exister sans qu'il se trouve de tubercules dans les organes. Mais je n'ai pas voulu étendre la portée de cette constatation et, tout en montrant l'intérêt théorique de ces erreurs de diagnostic, je n'ai pas entendu discréditer l'importance pratique des symptômes classiques.

CHAPITRE VII

INTESTIN

Gastro-entérite des nourrissons.

(Nos 13, 14, 15.)

Avec mon maître M. Marfan, j'ai étudié certaines lésions de l'intestin des nourrissons atteints de gastro-entérite, et tenté de préciser le rôle des microbes dans leur déterminisme.

Lésions de l'intestin. Formes anatomiques. — Dans les gastro-entérites des nourrissons, les lésions histologiques de la muqueuse intestinale peuvent porter sur les trois tissus qui la composent, c'est-à-dire sur l'épithélium (superficiel ou glandulaire), sur le tissu lymphoïde (follicules solitaires et plaques de Peyer), sur le tissu inter et sous-glandulaire, qui n'est pas, contrairement à l'opinion générale, un véritable tissu adénoïde. Ces trois ordres d'altérations, épithéliales, folliculaires, interstitielles, sont ordinairement associés.

Les lésions interstitielles consistent dans l'infiltration leucocytique et l'épaississement des espaces inter et sous-glandulaires; elles sont très accentuées dans les formes chroniques; mais, plus ou moins marquées, elles existent dans presque tous les cas; aussi ne peuvent-elles servir de base à une classification anatomique.

Au contraire, il existe une certaine opposition entre les lésions épithéliales et les lésions folliculaires; comme le soutiennent, à la suite de Virchow, la plupart des auteurs allemands, particulièrement Baginski, il est assez rare qu'il n'y ait pas une prédominance nette soit des lésions épithéliales, soit des lésions folliculaires. Quand ce sont les premières qui occupent le premier plan, on dit qu'il s'agit d'une entérite catarrhale; quand ce sont les secondes, d'une entérite folliculaire.

Toutes ces lésions peuvent d'ailleurs s'accompagner d'une hyperémie plus ou moins marquée suivant les cas.

Des tableaux cliniques différents correspondent à ces formes. Aux lésions du type épithélial appartiennent les gastro-entérites communes, aussi bien les aiguës, depuis les plus légères jusqu'au choléra infantile, que les chroniques, depuis la simple maladie du gros ventre jusqu'aux formes cachectisantes. Aux lésions du type folliculaire, beaucoup plus rares, au moins en France, appartiennent des gastro-entérites en général graves, aiguës ou subaiguës, et revêtant deux formes : typhoïde et dysentériforme. A coup sûr, entre les deux types extrêmes, il existe de nombreux faits de passage qui répondent à la combinaison en proportion variable des deux ordres d'altérations. Mais cette division, déjà fondée sur la clinique, est encore justifiée par les faits anatomo-pathologiques que nous avons étudiés.

Transformation mucoïde. — Parmi les différentes lésions citées plus haut, il en est une que nous avons spécialement analysée.

Elle consiste dans l'apparition, entre les cellules de l'épithélium de revêtement, mais surtout entre les cellules des glandes de Lieberkühn, de corps arrondis, réfringents, d'aspect vitreux ou hyalin. Cette lésion s'observe dans toutes les entérites catarrhales aiguës ou chroniques, légères ou graves; mais elle est plus accentuée dans les poussées aiguës, et elle atteint sa plus haute intensité dans le choléra infantile.

Nous avons étudié la distribution de ces globes réfringents dans les glandes de Lieberkühn et la répartition de cette lésion dans les diverses portions de l'intestin.

Quant à la nature de ces corps réfringents, leur morphologie et

leurs réactions micro-chimiques nous ont permis de reconnaître qu'ils sont constitués par une substance voisine du mucus, mais qui n'est pas du mucus normal. Aussi avons-nous dénommé cette lésion *transformation mucoïde*, et nous avons émis l'hypothèse que cette transformation est le fait d'une évolution pathologique des cellules mucipares aboutissant à un type morphologique anormal et à un mucus également anormal ; ainsi s'expliquent les analogies et les différences que nous avons reconnues entre le mucus vrai et la substance mucoïde, les cellules caliciformes et les cellules présentant la transformation mucoïde.

Bactériologie de l'intestin. — Nos coupes nous ayant montré la présence de microbes dans la muqueuse intestinale, nous avons tenu à vérifier le caractère pathologique de ce phénomène. En effet, on a déduit de certains travaux que les microbes de l'intestin, particulièrement le *bacterium coli*, traversent la muqueuse intestinale pendant l'agonie ou après la mort, et se répandent ensuite dans l'organisme ; on en a conclu que leur présence dans les tissus ou les humeurs, constatée longtemps ou même immédiatement après la mort, n'avait aucune signification pathologique. Avec M. Marfan, nous avons demandé à de nouvelles recherches expérimentales : 1° si la muqueuse intestinale d'un animal sain renferme des microbes lorsqu'on l'examine aussitôt après la mort ; 2° si elle se laisse envahir par des bactéries lorsqu'il s'est écoulé après la mort un temps plus ou moins long.

Nous avons abouti aux conclusions suivantes :

1° La muqueuse intestinale d'un animal sain, examinée aussitôt après la mort, ne renferme pas de microbes ; ceux-ci, très abondants dans le contenu intestinal, ne franchissent pas l'épithélium de la surface ; ils ne pénètrent pas dans la lumière des glandes ; il est même rare de les voir à leur embouchure et, quand cela se voit, c'est toujours dans le gros intestin. Plusieurs heures après la mort, voire même vingt-quatre heures après, alors que la muqueuse est profondément altérée par la cadavérisation, on ne constate pas non plus de microbes dana la paroi intestinale ; on n'en trouve que dans la lumière des glandes de Lieberkühn ; encore le fait est-il très rare et ne s'observe-t-il que dans le gros intestin.

Il en résulte que la constatation des microbes dans le tissu même de la paroi intestinale implique l'existence d'un état pathologique.

2° Dans l'entérite provoquée chez les animaux par l'ingestion d'acide arsénieux, le microscope montre la présence des microbes dans la paroi intestinale. Ils sont peu abondants dans les portions supérieures de l'intestin ; leur nombre augmente à mesure qu'on

s'éloigne du pylore ; l'infection a son maximum dans le gros intestin, dans la paroi duquel les microbes sont extrêmement nombreux et occupent principalement la tunique muqueuse et la couche sous-endothéliale de la tunique séreuse. Ces microbes, déjà abondants au moment où l'on sacrifie l'animal, se multiplient après la mort. Il semble que la diapédèse des leucocytes continue à s'opérer dans les instants qui suivent la mort.

3° De deux à quatre heures après la mort, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique et, dans ce dernier cas, aussi bien dans le contenu que dans la paroi de l'intestin, le nombre des microbes diminue; il est moindre qu'aussitôt après la mort, et beaucoup moindre que vingt-quatre heures après la mort.

Donc, en dehors d'un état pathologique de l'intestin, les microbes contenus à l'intérieur de cet organe n'en envahissent pas les parois après la mort.

Rôle des microbes dans les gastro-entérites des nourrissons. — Les microbes qui envahissent l'intestin appartiennent presque toujours à deux espèces : 1° des bâtonnets longs, moyens ou courts, se décolorant par le Gram, et représentant probablement des variétés de colibacilles ; 2° des cocci, le plus souvent des diplocoques, très rarement des streptocoques, qui résistent, en général, à la décoloration par l'iode, et qui paraissent appartenir à un parasite normal de l'intestin (*Diplococcus intestinalis* de Tavel, *entérocoque* de Thiercelin). Dans deux cas seulement, les bâtonnets étaient seuls ; dans tous les autres, ils étaient associés aux diplocoques, et tantôt les premiers étaient les plus nombreux, tantôt les seconds, sans que cette prédominance puisse être mise en rapport avec la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite. Il semble donc que ce soient des parasites de l'intestin normal qui envahissent ordinairement la muqueuse atteinte d'inflammation.

Ces microbes sont d'autant plus abondants dans la muqueuse, que l'on examine des portions de l'intestin plus éloignées de l'estomac ; ce fait est à rapprocher de l'intensité des lésions, qui va également en s'accroissant du pylore à l'anus, ces particularités étant également vraies pour les diverses variétés de gastro-entérite.

Les microbes se rencontrent en trois points : d'abord et surtout, dans la lumière des glandes ; en second lieu, dans les espaces interglandulaires ; enfin, beaucoup plus rarement, dans les follicules solitaires.

Mais il n'existe pas un rapport constant et nécessaire entre la présence des microbes et la plupart des lésions que nous avons étudiées.

De même, il n'y a pas de relations entre la présence ou l'absence des microbes dans la muqueuse intestinale et la forme clinique ou anatomique de la gastro-entérite.

Enfin, il ne semble pas non plus qu'il y ait de relations entre la forme anatomique ou clinique de la gastro-entérite et la présence d'espèces microbiennes spéciales.

De tous ces faits, nous avons proposé l'interprétation suivante : le rôle des microbes n'est que secondaire dans les processus pathogéniques des gastro-entérites communes des nourrissons; les lésions sont dues à la production endogène ou à l'introduction exogène de principes toxiques ; et c'est à la faveur de ces altérations ainsi engendrées que s'effectue la pénétration des microbes dans la muqueuse déjà lésée.

Cet envahissement est un fait pathologique, mais c'est un fait secondaire, non pas un fait primitif; c'est un phénomène *conséquence*, non pas un phénomène *cause*.

Appendicite et occlusion intestinale.
(N° 17.)

Deux malades, observés avec Aviragnet, nous ont montré les relations de l'appendicite et de l'occlusion intestinale. L'un présentait des phénomènes d'occlusion, due à un cancer du côlon, et mourut rapidement de péritonite consécutive à une perforation appendiculaire, vérifiée par l'autopsie. Ici l'appendicite aiguë, perforante, fut secondaire à l'occlusion néoplasique, quel que soit le mécanisme pathogénique de cette relation anatomo-clinique.

L'autre malade présenta des symptômes permettant la discussion entre le diagnostic d'appendicite et celui d'occlusion intestinale; l'opération montra la coexistence de ces deux états morbides. Ici, c'est l'appendicite qui a déterminé des phénomènes d'occlusion intestinale, comme dans d'autres observations qui ont été rapportées.

CHAPITRE VIII

SYSTÈME NERVEUX

Paralysie saturnine à type radiculaire supérieur.
(N° 47.)

Un malade, observé avec Salomon, présentait un cas assez rare de paralysie saturnine, caractérisé par la paralysie et l'atrophie bilatérales des deltoïdes, sus-épineux et sous-épineux, avec troubles radiculaires de la sensibilité correspondant à la quatrième et à la cinquième cervicale.

Hémorragie hépatique et hémorragie cérébrale.
(N° 57.)

J'ai observé une femme morte d'inondation sanguine péritonéale par rupture de la capsule de Glisson distendue par une vaste hémorragie du foie, trois jours après le développement brusque d'une hémiplégie gauche due à un foyer d'hémorragie cérébrale.

Parmi les hémorragies viscérales consécutives aux hémorragies cérébrales, dont les observations ont été réunies dans la thèse de mon élève Gaumé, l'hémorragie hépatique n'avait pas encore été signalée.

Syphilis diffuse du névraxe.
(N° 87.)

Guillain et Thaon ont décrit un syndrome de syphilis nerveuse à lésions diffuses qui « glane ses symptômes dans ceux du tabes, de la paralysie générale et de la myélite syphilitique ».

J'ai publié l'observation d'un malade qui représente fidèlement ce type spécial. Du tabes il possède l'ataxie, les douleurs fulgurantes, le signe de Romberg; de la myélite d'Erb, il présente la spasticité exagérée, les troubles sphinctériens et génitaux; de la paralysie géné-

rale, il détient les troubles de la parole, les troubles psychopathiques fondamentaux. Aucun de ces diagnostics particuliers ne serait justifié, et c'est la bizarrerie de cet assemblage symptomatique qui, dès l'abord, surprend.

En fait, cette forme clinique présente le plus grand intérêt; au point de vue pratique, elle serait susceptible de dérouter le médecin non prévenu ; et, par contre, elle lui donne l'occasion de beaux succès thérapeutiques s'il sait la reconnaître et mettre en œuvre le traitement spécifique. Au point de vue théorique, elle atteste avec une singulière force les relations étroites du tabes, de la paralysie générale et de la myélite d'Erb entre eux et avec la syphilis ; — et elle soulève des questions importantes : comment évolueraient ces cas, si le traitement n'intervenait pas? resteraient-ils constitués par une pareille association de symptômes, ou se fixeraient-ils dans l'une des trois directions initialement associées?

CHAPITRE IX

PEAU

Lymphangiome circonscrit de la peau et des muqueuses.
(N° 8.)

A l'occasion d'un cas de lymphangiome de la langue, étudié cliniquement et histologiquement avec mon maître M. Brocq, j'ai repris l'histoire de cette affection. Nous avons montré que cette affection mérite une place dans les cadres nosographiques, distincte de celle du lymphangiome simple, diffus, du lymphangiome cystique (kystes séreux) et des lymphangiectasies. Nous avons reconnu que le développement des lacunes et des kystes, qui constituent les éléments de la tumeur jeune, proviennent des vaisseaux lymphatiques, mais que des ruptures de capillaires sanguins dilatés viennent à un moment donné mêler de sang le contenu de ces vésicules; donc le rôle du système sanguin est constant dans la constitution de cette néoplasie; mais il est accessoire, et cette néoplasie se développe aux dépens du

système lymphatique. Enfin, il y a bien néoplasie vraie, et non dilatation d'éléments préexistants. Ces deux points, réalité de la néoplasie, origine de la néoplasie, avaient fait l'objet de discussions auxquelles ce travail a apporté une contribution nouvelle.

Pelade, vitiligo et prurigo par auto-intoxication, dans le cours d'une néphrite chronique, probablement de même origine.

(N° 11.)

Cette observation, déjà citée plus haut, montre une fois de plus le rôle important joué par l'auto-intoxication dans les maladies et particulièrement dans la genèse des dermatoses. « Elle montre bien l'influence de cette auto-intoxication sur la production et l'entretien du prurigo chronique et peut en même temps éclairer l'étiologie de la pelade et du vitiligo » (Gaucher). Dans ce cas en effet ces deux affections sont manifestement liées à l'auto-intoxication, qui seule peut en expliquer l'apparition et l'évolution; en outre, leur coexistence et leur communauté d'origine justifient les relations qui leur ont été parfois attribuées.

Lésions intertrigineuses de la femme : étude clinique et histologique.

En collaboration avec le Dr Brocq.

(N° 9.)

CHAPITRE X

OS

Syphilis osseuse multiple nécrosante avec amyotrophie et cachexie.

(N° 69.)

Avec Lortat-Jacob et Salomon, j'ai publié l'observation d'une femme, âgée de 54 ans, qui présentait un tableau clinique si particulier qu'aucun diagnostic ne put être posé pendant la vie : fractures et arthro-

pathies multiples, amyotrophies diffuses et considérables, asthénie douloureuse profonde, cachexie, facies léonin et calvitie généralisée, inégalité pupillaire, griffe digitale et tremblements fibrillaires. La mort survint après une évolution progressive, qui semble avoir duré environ deux ans. L'autopsie nous montra des gommes des os, ayant amené leur ramollissement et leur fracture; à leur suite, s'étaient développées l'amyotrophie par impotence fonctionnelle, la cachexie par généralisation des lésions viscérales syphilitiques restées latentes.

Nous n'avons guère trouvé d'observation analogue à la nôtre. Elle nous paraît constituer un type spécial, à côté des autres formea cliniques de la syphilis osseuse, que nous avons rangées ainsi : syphilis héréditaire : 2 types : *a*) lésions généralisées et hyperostosiques (enfant; adulte : mal de Paget); *b*) lésions généralisées et gommeuses, type très rare (enfant; adulte : notre cas nous paraît devoir être compris ici). Syphilis acquise : lésions localisées et gommeuses.

Ostéopathies myélogènea.

(N° 110.)

Les travaux de ces dernières années ont singulièrement perfectionné nos connaissances sur la structure normale, ainsi que sur les altérations pathologiques de la moelle osseuse; ils ont mis en lumière le rôle de ce tissu au cours des processus morbides, qui frappent les organes hématopoiétiques, et ont dévoilé, en même temps que ses aptitudes réactionnelles, les conséquences pathogéniques de son atteinte.

Il est cependant digne de remarque que ces notions, pour si nouvelles et si fécondes qu'elles aient été, portent surtout sur la moelle hématopoiétique; elles éclairent l'origine, la morphologie et la destinée des cellules matricielles des hématies et des cellules matricielles des leucocytes; mais on semble avoir oublié qu'il y a autre chose dans la moelle qu'un organe hématopoiétique. Comme l'organisme en fournit d'autres exemples, ce tissu est pour ainsi dire double, double par sa composition, double par sa fonction ; deux séries cellulaires doivent y être envisagées, qui répondent à deux fonctions différentes : la série des cellules hématopoiétiques, myélocytes et normoblastes, qui doivent engendrer certains leucocytes et les hématies; — et la série des cellules ostéopoiétiques, ostéoblastes et myéloplaxes qui doivent concourir à l'ossification, à l'édification du tissu osseux.

Les anatomo-pathologistes n'ont guère tenu compte de ces éléments

dans leurs recherches. Et cependant, de même que la réaction de la moelle hématopoiétique se traduit par des troubles de la constitution du sang, de même la réaction de la moelle ostéopoiétique se manifeste par des troubles de la constitution de l'os. C'est ce qu'ont montré des études récentes sur la nature et l'origine de certaines lésions osseuses, en particulier les beaux travaux de M. Marfan sur le rachitisme.

J'ai analysé les mémoires de cet auteur, exposé sa conception, qui ouvre un chapitre nouveau dans la pathologie osseuse, celui des affections osseuses d'origine médullaire; c'est ce chapitre que j'ai proposé de désigner sous le terme d'ostéopathies myélogènes, et j'y ai fait rentrer, à côté du rachitisme, l'ostéomalacie.

Nature de l'ostéomalacie.

(N° 111.)

L'ostéomalacie est, on le sait, une affection rare du squelette, dont l'origine a été l'objet d'hypothèses multiples.

Certains auteurs l'ont attribuée à une décalcification des os, provoquée par la présence en excès d'acides dans l'organisme, en particulier d'acide lactique. Il s'agirait là d'un cas particulier d'acidose, et, suivant M. Bouchard, l'ostéomalacie ferait partie des maladies par ralentissement de la nutrition.

J'ai montré que la décalcification n'est qu'un phénomène contingent et nullement exclusif; que les lésions de la lamelle osseuse ne consistent pas uniquement dans la décalcification, mais dans la formation d'un tissu ostéoïde anormal, qui résulte non seulement de la résorption du tissu osseux formé, mais encore de l'apposition vicieuse de tissu néoformé (Pommer); enfin que d'autres lésions participent encore au processus, les lésions médullaires. Les recherches chimiques n'ont pas davantage accrédité cette théorie, car elles ont montré l'inconstance de l'acidose, de l'acide lactique, dans l'ostéomalacie; en même temps qu'elles faisaient connaître des faits d'acidose sous lésion osseuse. Enfin l'expérimentation ne s'est pas davantage montrée favorable à la théorie trophique.

D'autres auteurs rattachent l'ostéomalacie à des troubles fonctionnels de certaines glandes endocrines.

La théorie ovarienne est forte de ce fait incontestable que la castration a guéri un grand nombre d'ostéomalaciques. Mais l'inconstance de cette efficacité thérapeutique, l'insignifiance des altérations de l'ovaire des ostéomalaciques, l'existence d'ostéomalacies dans le sexe

masculin, l'expérimentation négative, empêchent d'attribuer à cette théorie une valeur absolue et une portée générale.

Les défenseurs de la théorie thyroïdienne ne peuvent pas alléguer un argument indiscutable.

Quant à la théorie surrénale, elle ne peut s'appuyer sur aucune autre raison que la guérison de l'ostéomalacie par l'adrénaline, fait, d'ailleurs inconstant, qui n'entraîne pas de conviction à l'égard de l'interprétation pathogénique.

Enfin la théorie infectieuse a également ses partisans ; quelques expériences et quelques observations parfaitement conduites en montrent le bien fondé pour un certain nombre de cas ; mais elles ne prouvent pas que l'ostéomalacie soit une maladie infectieuse, spécifique, identique à elle-même, dans les diverses circonstances où on l'observe. Elles peuvent s'adapter à une autre conception de l'affection, que j'ai proposée.

J'ai insisté sur le caractère irritatif des lésions osseuses classiques ; j'ai montré que, au fur et à mesure des progrès de la technique, les observations d'ostéomalacie dévoilaient davantage la part des lésions médullaires, d'ailleurs très variables suivant les cas. Je pense que l'on peut expliquer ces divers aspects de la moelle par le rôle qu'elle joue dans le processus, dès son origine : sous l'influence de certaines causes, la moelle, irritée, entre en réaction ; cette réaction se manifeste par la congestion et une prolifération cellulaire, qui porte moins sur les éléments hématopoiétiques que sur ceux de la série ostéopoiétique. Il en résulte une néoformation de cellules ostéoblastiques et de myéloplaxes. Ceux-ci participent à la décalcification, tandis que les premiers sont les agents de l'apposition vicieuse d'os nouveau ; ainsi se forme le tissu ostéoïde pathologique.

Ainsi l'ostéomalacie est caractérisée par un trouble du processus d'ossification de l'adulte, trouble dû à une irritation systématique de la moelle, qui provoque la perturbation de l'apposition ostéoblastique et la suractivité érosive des myéloplaxes; de même le rachitisme résulte de la perturbation du processus d'ossification au cours de la croissance. Ces deux affections sont de la même famille, celle des ostéopathies myélogènes ; de fait, j'ai montré la valeur des arguments qui autorisent ce rapprochement déjà opéré par Trousseau et Lasègue et la vanité des objections qui lui ont été adressées.

Nous ne savons pas encore la raison qui localise les causes de la réaction médullaire sur les éléments ostéopoiétiques. Quant à ces causes mêmes, elles apparaissent multiples; la puerpéralité, l'infection en font partie; d'autres facteurs pathogéniques existent sans doute.

A coup sûr l'autonomie du groupe des ostéopathies myélogènes n'est pas fondée sur la notion de cause; c'est un groupement physio-pathologique, qui vient s'inscrire dans la pathologie osseuse en conformité avec les groupements de même caractère, que la médecine moderne tend de plus en plus à introduire dans la pathologie des organes, et que, à l'égard des reins et des surrénales, je m'étais déjà efforcé de définir.

Guérison de l'ostéomalacie par l'adrénaline.

(Nos 105, 108.)

On sait que le traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline a été préconisé par M. Bossi (de Gênes) qui a publié un certain nombre d'observations favorables. D'autres succès ont suivi, mêlés aussi de revers. Actuellement les faits positifs et les faits négatifs sont également incontestables; aucun ne saurait être plus démonstratif que celui que j'ai ajouté à cette série si intéressante.

Il s'agit d'une jeune fille de 38 ans, qui, ayant présenté du rachitisme dans son enfance, subit une première poussée d'ostéomalacie vers 16 ans, laquelle, légère, n'amenant pas de déformations osseuses mais seulement de l'impotence et des douleurs, céda à plus d'une année d'immobilisation. A 32 ans cette malade fut reprise de douleurs dans les membres; celles-ci augmentèrent progressivement, et s'accompagnèrent de déformations des membres, du thorax, des os de la face, amenant un affaissement du tronc, un raccourcissement de la taille, qui imposaient le diagnostic d'ostéomalacie, lorsque nous instituâmes le traitement. A ce moment, la malade était réduite à l'immobilité, à l'impotence complète; des douleurs violentes, continues, exagérées par les moindres essais de mouvements, avaient chassé le sommeil; épuisée par les veilles, les souffrances, le tourment; désespérée par l'impuissance des médications, phosphorée, électrique, métallique et autres, employées jusqu'alors; amaigrie et déprimée par la dénutrition et l'immobilisation prolongée, cette jeune fille présentait un état général, physique et moral, tout à fait fâcheux.

C'est alors que furent commencées des injections de solution au millième d'adrénaline; trois fois par semaine, sauf une semaine chaque mois, elle reçut sous la peau un centimètre cube de cette solution. Cent injections ont été pratiquées, sans qu'aucun accident, aucune modification du cœur, des vaisseaux, de la tension artérielle aient apparu.

Dès la 30e injection, une amélioration se produisit : les douleurs cessèrent petit à petit; puis l'impotence musculaire diminua; les gonflements localisés des os rétrocédèrent; les membres récupérèrent progressivement leur capacité fonctionnelle.

Après deux ans de ce traitement, la malade va, vient, vaque à ses occupations journalières, descend et monte ses quatre étages, sort dans la rue et peut, sans fatigue, se promener quelque temps. Le sommeil et l'appétit sont revenus. Les os se sont cicatrisés ; elle conserve des déformations, mais sans gonflement ni douleur; le thorax est en quelque sorte sorti du bassin, où il s'était enfoncé ; la taille s'est allongée; la physionomie s'est entièrement transformée.

Devant une efficacité aussi saisissante que celle dont témoignent ce cas et les quelques autres connus actuellement, l'observateur ne peut s'empêcher de chercher à comprendre le mécanisme d'une telle affinité thérapeutique.

Je ne pense pas que l'action de l'adrénaline, dans l'espèce, soit d'ordre opothérapique, ni que cet agent ait une vertu calcifiante : les expériences, qui tendent à attribuer un rôle aux surrénales dans la pathogénie de l'ostéomalacie ne sont rien moins que démonstratives.

De même, la question de la propriété calcifiante de l'adrénaline a été étudiée expérimentalement : Quest a constaté, par la recherche des échanges de l'azote et de la chaux chez trois chiens adrénalisés, que l'adrénaline n'entraîne pas la rétention calcique.

D'autres expérimentateurs ont tâché de vérifier l'influence de l'adrénaline sur la croissance. D'après Biasotti, cette substance favoriserait l'ostéogenèse; Sitsen, au contraire, a vu les animaux adrénalinisés présenter un développement squelettique moins parfait que les témoins.

Ce n'est donc pas par une action calcifiante spéciale de l'adrénaline qu'on peut expliquer son action curatrice sur l'ostéomalacie; et il faut avouer que la question reste singulièrement mystérieuse et troublante.

Indépendamment de toute action d'ordre opothérapique, l'adrénaline agit peut-être sur les fonctions génitales comme d'autres substances chimiques pourraient agir, comme elle agit elle-même sur les vaisseaux et la circulation, comme elle agit sur la plupart des sécrétions glandulaires pour les diminuer, en vertu d'une propriété pharmacodynamique particulière, qui, pour n'être pas spécifique et physiogénique, n'en serait pas moins énergique et élective.

Puisque l'ostéomalacie nous paraît devoir être considérée comme une ostéopathie myélogène, on peut aussi supposer que l'adrénaline

influence l'activité des cellules ostéopoiétiques de la moelle. Au contraire son action s'exercerait-elle sur certains des facteurs susceptibles de déterminer cette réaction myélique, et resterait-elle impuissante sur d'autres, ce qui expliquerait mieux l'irrégularité des résultats thérapeutiques? C'est dans le but de vérifier ces hypothèses que j'ai entrepris des expériences dont les résultats n'ont pas encore été publiés.

Mais quel que soit l'intérêt de cette enquête pathogénique, il est surpassé par l'importance pratique de la valeur curatrice de l'adrénaline; et notre conclusion sera que dans tous les cas où sera diagnostiqué un syndrome ostéomalacique, on aura le devoir de mettre en œuvre le traitement adrénalinique en s'inspirant des règles que notre observation nous a permis de formuler.

THÉRAPEUTIQUE

Posologie de l'adrénaline.
(N° 109.)

L'observation que je viens de rappeler m'a mené à modifier les règles jusqu'ici acceptées de l'administration thérapeutique de l'adrénaline.

En effet, partant des remarquables expériences qui ont mis en lumière l'action de l'adrénaline sur l'aorte, Josué, à qui revient le mérite de cette découverte, et d'autres auteurs après lui, ont semblé redouter l'apparition d'athérome aortique à la suite de l'administration thérapeutique de l'adrénaline. Martinet, se ralliant à cette manière de voir, recommande, avec Josué, 1/2 milligramme pour une dose, 1 milligramme pour un jour; il considère qu' « il n'est pas prudent de continuer plus de 10 jours de suite l'administration de l'adrénaline, par crainte de lésions consécutives cardiaques et artérielles ». En outre, il préconise la voie digestive de préférence à la voie hypodermique.

Cette conclusion ne me paraît ni légitime ni sans inconvénients.

Elle n'est pas légitime, car elle dépasse les faits sur lesquels elle prétend se fonder : en effet, dans les expériences de Josué, comme dans toutes celles qui les ont confirmées par la suite, l'athérome aortique n'a été créé par l'adrénaline qu'à la condition que cet agent fût injecté directement dans le sang.

On ne peut donc s'appuyer sur ces expériences pour redouter l'action athéromagène de l'adrénaline injectée par voie hypodermique ou absorbée par voie digestive.

Il y aurait un grave inconvénient à laisser s'accréditer cette crainte et la pratique qui en dérive, car on s'interdirait alors l'emploi d'un remède merveilleux dans quelques conditions qui ne s'accordent pas avec les principes édictés par Martinet.

En effet, si un certain nombre de circonstances cliniques ne réclament l'administration de l'adrénaline que pendant un bref délai, il en est d'autres, au contraire, qui exigent son emploi prolongé et intensif.

La cure adrénalinique de l'ostéomalacie, et mon observation en particulier, prouvent que l'on peut prolonger l'administration de ce médicament un très long temps, sans provoquer d'accidents, à la condition d'employer la voie digestive ou la voie sous-cutanée, et de ne pas atteindre les doses toxiques.

OUVRAGES DIDACTIQUES ET REVUES

Elchhorst. — *Traité de Diagnostic médical*, traduction française, par Marfan et Léon Bernard. (Deux éditions, 1902 et 1905.) Cet ouvrage est accompagné de notes ducs aux traducteurs.

Tubsrculoss. — Article en collaboration avec Mosny, in *Traité de Médecine* de Brouardel et Gilbert, 2e édition, fasc. IV, 1906. Second tirage, 1910.

La Cryoscopis st ses applicatlons cliniques. — Revue critique in *Revue de Médecine*, février 1902.

Lss méthodss d'exploration de la perméabilité rénals. — 1 vol. de la collection Léauté, couronné par l'Académie de Médecine.

L'insuffisance surrénals. — Un volume de la collection Léauté, en collaboration avec Sergent, couronné par la Faculté de Paris.

Du rôls dss glandss surrénales dans lss états pathologiques. — Rapport au 36e Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. Rsims, 1907.

Comptes rendus du Congrès internatlonal de la Tubercnlose (Washington, 1908), parus en quatre articles dans la *Presse médicale*; un article de vulgarisation leur a aussi été consacré dans la *Revue scientifique*.

Pathologls générals ds l'Enfancs, d'après le Dr A.-B. Marfan, in *Revue de Médecine*, 10 juin 1909.

TABLE DES MATIÈRES

66335. — Imprimerie LAHURE, rue de Fleurus, 9, à Paris.